Funktionale Beziehungen zwischen dem Gebiet der Area präoptica bzw. dem Gebiet des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus und lateral-hypothalamischer Verstärkung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolfgang Heinrich Buscher

aus Vorst

Düsseldorf 1987

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Düsseldorf.

Referent: Prof. Dr. Joseph P. Huston

Koreferent: Prof. Dr. Joachim Krauth

Mündliche Prüfungen:

1. 12.1987 (Hirnforschung: Prof. Dr. A. Hopf)
2.12.1987 (Pharmazeutische Biologie: Prof. Dr. G. Willuhn)
3.12.1987 (Psychologie: Prof. Dr. J.P. Huston)

Funktionale Beziehungen zwischen dem Gebiet der Area präoptica bzw. dem Gebiet des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus und lateral-hypothalamischer Verstärkung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolfgang Heinrich Buscher

aus Vorst

Düsseldorf 1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0014

Aus dem Psychologischen Institut der
Universität Düsseldorf
Lehrstuhl III (Vergleichende und Physiologische Psychologie)

Direktor: Prof. Dr. J.P. Huston

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die in irgendeiner Form zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. J.P. Huston für seine Diskussionsbereitschaft bezüglich der in dieser Arbeit dargestellten Problematik und für seine Generosität, die die Durchführung der hier dargestellten Experimente ermöglichte,
Herrn Prof. Dr. J. Krauth für die Übernahme der Begutachtung dieser Arbeit,
Herrn Markus Schugens, Uwe Wagner und Frau Susanne Kiefer für die technische Hilfe bei der Durchführung der hier dargestellten Experimente,
Herrn H. Dabrowski und R. Goldenberg für ihre Hilfe bei den Realisierungen der Versuchsaufbauten
sowie allen Kolleginnen und Kollegen, die durch ihre Diskussionsbeiträge das Gelingen dieser Arbeit gefördert haben.

INHALTSVERZEICHNIS

	Zusammenfassung	
I.	Einführung	1
I.1	Historischer Abriß	1
I.2	Die Hirn-Stimulationsmethodologie	3
I.3	Das Paradigma der elektrischen Selbststimulation	4
I.3.1	Allgemeine experimentelle Vorgehensweise bei der elektrischen Selbststimulation	4
I.3.2	Elektrophysikalische Charakteristika des Hirnreizes	5
I.3.2.1	Reizgeneratoren	5
I.3.2.1.1	Konstant-Spannungs-Generatoren	5
I.3.2.1.2	Konstant-Strom-Generatoren	5
I.3.2.2	Wellenform, Frequenz und Dauer des Strompulses	6
I.3.2.3	Reizelektroden	8
I.3.3	Elektrophysikalische und -physiologische Vorgänge während der elektrischen Hirnstimulation	11
I.3.4	Biologische Folgen der elektrischen Hirnstimulation	13
I.3.5	Das Paradigma der elektrischen Selbststimulation als Operationalisierung des Konstruktes "Verstärkung"	16
I.3.5.1	Das Konstrukt "Verstärkung"	16
I.3.5.2	Karthographie der Selbstreizpunkte	19
I.3.5.3	Vergleich zwischen elektrischem Hirnreiz und konventionellen "Verstärkern"	21
I.3.5.4	Verhaltenseffekte bei elektrischer Selbststimulation und konventionellen "Verstärkern"	23
I.3.5.4.1	Ähnlichkeiten	23
I.3.5.4.2	Unterschiede	25
I.3.5.4.2.1	Vorbereitende Stimulation	25
I.3.5.4.2.2	Verkürzte Extinktion	26
I.3.5.4.2.3	Fehlen von Sättigungseffekten	26
I.3.5.4.2.4	Beschleunigte Akquisition	27
I.3.5.4.2.5	Geringere Leistungen unter partiellen Verstärkungsplänen	28

I.4	Die Hirnsysteme	29
I.4.1	Die Eliminationsexperimente von Huston: die Suche nach dem (den) neuronalen Substrat(en) der "Verstärkung"	30
I.4.2	Morphologie und funktionale Bedeutung der Area präoptica und des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus	33
I.4.2.1	Die Area präoptica (POA)	33
I.4.2.1.1	Morphologie der POA	34
I.4.2.1.1.1	Die Area präoptica, pars lateralis	34
I.4.2.1.1.2	Die Area präoptica, pars medialis	35
I.4.2.1.1.3	Die Substantia innominata	35
I.4.2.1.1.4	Der Nucleus präopticus magnocellularis	36
I.4.2.1.2	Verbindungen der POA	36
I.4.2.1.2.1	Efferente Verbindungen der POA	37
I.4.2.1.2.1.1	Efferente Verbindungen der LPOA	37
I.4.2.1.2.1.2	Efferente Verbindungen der MPOA	38
I.4.2.1.2.1.3	Efferente Verbindungen der SI	39
I.4.2.1.2.1.4	Efferente Verbindungen des NPm	39
I.4.2.1.2.2	Afferente Verbindungen der POA	40
I.4.2.1.2.2.1	Afferente Verbindungen der LPOA	40
I.4.2.1.2.2.2	Afferente Verbindungen der MPOA	40
I.4.2.1.3	Neuromodulatoren der POA	41
I.4.2.1.4	Funktionale Beziehungen der POA	41
I.4.2.2	Der Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (PPN)	43
I.4.2.2.1	Morphologie des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus	44
I.4.2.2.2	Verbindungen des PPN	45
I.4.2.2.2.1	Efferente Verbindungen des PPN	45
I.4.2.2.2.2	Afferente Verbindungen des PPN	46
I.4.2.2.3	Physiologie des PPN, die Regio mesencephalicus locomotorius (MLR)	48
I.4.2.2.4	Neuromodulatoren des PPN; das CH5-Feld	49
I.4.2.2.5	Funktionale Beziehungen des PPN	50
I.4.3	Beeinflussung der Hirnsysteme	51
I.4.3.1	Radiofrequenzläsionen	51
I.4.3.2	Läsionen mit Neurotoxinen	52
I.4.3.2.1	Exzitotoxine	52
I.4.3.2.1.1	Ibotensäure	54
I.4.3.2.1.2	N-Methyl-D-Aspartat	55

UNIV. LEIDEN BIBL.

I.4.3.2.2	Mechanismus der Neurotoxizität	56
I.4.3.2.3	Vergleich der Wirkungen von Ibotensäure und N-Methyl-D-Aspartat auf morphologischer Ebene	57
I.5	Interpretation von Ergebnissen, die aus der Evaluation des Selbstreizverhaltens resultieren	58
I.5.1	Experimentelle Kontrollverfahren zur Gewährleistung einer plausiblen Interpretation der mit dem Selbstreizverhalten gewonnenen Ergebnisse	60
I.5.1.1	Unterschiedliche Plazierungen der Stimulationselektroden	61
I.5.1.2	Das interhemisphärische Kontrollverfahren	62
I.5.2	Messung des Selbstreizverhaltens in Abhängigkeit von der Kategorie der experimentellen Fragestellung	64
I.5.2.1	Klassifikatorische Fragestellungen	64
I.5.2.2	Qualitative Fragestellungen	65
I.5.2.3	Quantitative Fragestellungen	74

II.	Darstellung der Experimente	85
II.1	Lateralisierte funktionale Beziehungen zwischen dem Gebiet der Area präoptica und lateral hypothalamischer Verstärkung	85
II.1.1	Hypothese	86
II.1.2	Unabhängige Variablen	86
II.1.3	Abhängige Variablen	87
II.1.4	Versuchsplan	87
II.1.5	Versuchstiere	88
II.1.6	Operationsverfahren	88
II.1.7	Ermittlung der Raten-Intensitätsfunktion	89
II.1.8	Injektion der Ibotensäure	91
II.1.9	Post-Läsionsmessungen	92
II.1.10	Auswertungen	93
II.1.10.1	Histologische Auswertung	93
II.1.10.2	Statistische Auswertung	94
II.1.10.2.1	Formalisierung der Fragestellung	94

II.1.11	Ergebnisse	98
II.1.11.1	Histologische Befunde	98
II.1.11.2	Generelle Verhaltensbeobachtungen	102
II.1.11.3	Selbstreizverhalten	104
II.1.12	Diskussion	109
II.2	Lateralisierte funktionale Beziehungen zwischen dem Gebiet des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus und lateral hypothalamischer Verstärkung	115
II.2.1	Unilaterale Zerstörung des Gebietes des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus durch eine Radio-Frequenzläsion	116
II.2.1.1	Hypothese	116
II.2.1.2	Unabhängige Variable	117
II.2.1.3	Abhängige Variable	117
II.2.1.4	Versuchsplan	118
II.2.1.5	Versuchstiere	118
II.2.1.6	Implantation der Stimulationselektroden	118
II.2.1.7	Bestimmung der Raten-Intensitätsfunktion	119
II.2.1.8	Durchführung der Radio-Frequenzläsion	120
II.2.1.9	Post-Läsionsmessungen	121
II.2.1.10	Auswertungen	121
II.2.1.10.1	Histologische Auswertungen	121
II.2.1.10.2	Statistische Auswertung	122
II.2.1.10.2.1	Formalisierung der Fragestellung	122
II.2.1.11	Ergebnisse	125
II.2.1.11.1	Histologische Befunde	125
II.2.1.11.2	Generelle Verhaltensbeobachtungen	128
II.2.1.11.3	Selbstreizverhalten	129
II.2.1.12	Diskussion	134
II.2.2	Unilaterale Zerstörung des Gebietes des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus durch eine N-Methyl-DL-Aspartat Läsion	139
II.2.2.1	Hypothese	140
II.2.2.2	Unabhängige Variable	140
II.2.2.3	Abhängige Variable	141
II.2.2.4	Versuchsplan	142
II.2.2.5	Versuchstiere	143
II.2.2.6	Implantation der Stimulationselektroden	143

II.2.2.7	Die Versuchssteueranlage	144
II.2.2.8	Bestimmung der "Verstärkungsschwelle"	147
II.2.2.8.1	Bestimmung der "optimalen" Reizintensität für den FR_{20}	148
II.2.2.8.2	Qualitative Definition der Post-Reinforcement Pause	150
II.2.2.8.3	Überlagerung des FR(20)-Planes mit einem CRF-Plan	152
II.2.2.9	Injektion des N-Methyl-DL-Aspartats	155
II.2.2.9.1	Herstellung der Injektionslösung	155
II.2.2.9.2	Durchführung der Injektion	156
II.2.2.10	Post-Läsionsmessungen	157
II.2.2.11	Auswertungen	158
II.2.2.11.1	Histologische Auswertungen	158
II.2.2.11.2	Statistische Auswertungen	159
II.2.2.11.2.1	Formalisierung der Fragestellung	159
II.2.2.12	Ergebnisse	162
II.2.2.12.1	Histologische Befunde	162
II.2.2.12.2	Generelle Verhaltensbeobachtungen	165
II.2.2.12.3	Selbstreizverhalten	165
II.2.2.13	Diskussion	170

III	Abschließende Diskussion	179
IV	Verwendete Literatur	197

Anhang A: Rohdaten, Mittelwerte, Standardfehler und Polynomialkoeffizienten zu Experiment 1

Anhang B: Rohdaten, Mittelwerte, Standardfehler und Polynomialkoeffizienten zu Experiment 2

Anhang C: Rohdaten, Mittelwerte, Standardfehler und Polynomialkoeffizienten zu Experiment 3

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse von 3 Experimenten dargestellt. Diese Befunde weisen auf eine *lateralisierte* funktionale Beziehung des Gebietes der Area präoptica (POA) und dem des Nucleus pedunculo-pontinus (PPN) zur lateral-hypothalamischen Verstärkung hin.

Im Experiment 1 wurde das Gebiet der Area präoptica unilateral durch eine akute intracraniale Injektion von 1µl Ibotensäure mit einer Konzentration von 0.5µg/µl zerstört. Die lateral-hypothalamische Verstärkung wurde durch das Paradigma der elektrischen Selbststimulation (LH-SS) operationalisiert und Veränderungen des Selbstreizverhaltens durch eine vor und nach der Intervention ermittelte Raten-Intensitätsfunktion mit 2 Stützstellen gemessen. Nach der Intervention zeigte sich im Vergleich zur Ausgangslage eine Abnahme des Selbstreizverhaltens, wenn durch diejenige Elektrode stimuliert wurde, die im ipsilateral zur zerstörten POA gelegenen lateralen Hypothalamus lokalisiert war. Das Selbstreizverhalten bei Stimulation durch die kontralateral zur zerstörten POA gelegenen Hemisphäre war vor und nach der Intervention unverändert. Aus diesen Veränderungen resultierte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Selbstreizverhalten bei ipsi- und kontralateraler Stimulation. Dieser Unterschied wurde als lateralisierte ipsilaterale Beeinträchtigung des LH-SS nach der unilateralen Zerstörung des Gebietes der POA interpretiert.

Im Experiment 2 wurde das Gebiet des PPN durch eine Radio-Frequenzläsion mit einem Wechselstrom von 500kHz, appliziert über einen Zeitraum von 10s mit einer Intensität von 15mA, unilateral zerstört. Die durch LH-SS operationalisierte lateral-hypothalamische Verstärkung wurde vor und nach der Intervention mit einer an 3 Stützstellen definierten Raten-Intensitätsfunktion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode gemessen. Bei ipsilateraler Stimulation zeigten sich vor und nach der Intervention an keiner der 3 Stützstellen Unterschiede im Selbstreizverhalten. Bei kontralateraler Stimulation war das Selbstreizverhalten bei der höchsten der 3 gewählten Stimulationsintensitäten nach der Läsion geringer als vor der Intervention. Im Vergleich

zum Selbstreizverhalten bei ipsilateraler Stimulation war diese Abnahme statistisch signifikant. Dieser Abfall wurde als lateralisierte kontralaterale Beeinträchtigung des Selbstreizverhaltens bei Stimulation mit der höchsten von 3 gewählten Stimulationsintensitäten interpretiert.

Im Experiment 3 wurde das Gebiet des PPN durch eine akute intracraniale Injektion von 0.5µl N-Methyl-DL-Aspartat in einer Konzentration von 500nmol unilateral lädiert. Die lateral-hypothalamische Verstärkung wurde hier durch eine von Huston und Mills (1971) beschriebene "Verstärkungsschwelle" mit 2 Stützstellen operationalisiert. Unter Anwendung der psychophysischen Grenzwertmethode wurden Veränderungen der "Verstärkungsschwelle" vor und nach der Intervention bei Applikation eines ipsi- bzw. kontralateral dargebotenen Hirnreizes in einer auf- und absteigenden Darbietungsserie analysiert. Bei ipsilateraler Darbietung dieses Hirnreizes zeigte sich vor und nach der Läsion kein Unterschied in der "Verstärkungsschwelle", weder für die aufsteigende noch für die absteigende Darbietungsserie. Bei Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode zeigte sich nach der Intervention eine statistisch signifikante Erhöhung der "Verstärkungsschwelle", wenn die Applikation des Hirnreizes in der aufsteigenden Darbietungsserie erfolgte. Erfolgte die Darbietung des Hirnreizes in der absteigenden Darbietungsserie, so lagen - auch bei kontralateraler Stimulation - keine Veränderungen der "Verstärkungsschwelle" vor und nach der Intervention vor. Die Erhöhung der "Verstärkungsschwelle" in der aufsteigenden Darbietungsserie wurde als lateralisierte kontralaterale Beeinträchtigung der lateral-hypothalamischen Verstärkung nach einer unilateralen Zerstörung des Gebietes des PPN interpretiert.

I. Einführung

Die vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zur Untersuchung der Beziehungen zwischen Hirn- und Verhaltensvariablen dar. Es werden empirische Daten vorgelegt, die auf eine lateralisierte funktionale Beziehung des Gebietes der Area Präoptica (POA) und dem des Nucleus pedunculo-pontinus (PPN) zum lateral hypothalamischen Selbstreizverhalten (LH-SS), das als Operationalisierung des Konzeptes "Verstärkung" verwendet wird, hinweisen. Zur Aufdeckung dieses Zusammenhanges wurden sequentiell Versuchsgruppen untersucht, in denen entweder die Region der POA oder die des PPN durch eine neurochirurgische oder neurochemische Läsion zerstört worden waren. Zur Messung des Einflusses dieser Läsionen auf das LH-SS wurden - im Paradigma der elektrischen Hirnstimulation (EBS) - sowohl Raten-Intensitäts-Funktionen als auch psychophysisch ermittelte Schwellenmaße betrachtet.

I.1 Historischer Abriß

Das wissenschaftliche Interesse an funktionalen Beziehungen zwischen Hirn- und Verhaltensvariablen ist mehr als 2000 Jahre alt. Bereits um 500 vor Christus vermutete Alcmaeon von Croton, daß das Gehirn das Zentrum der mentalen Prozesse darstellt, wohingegen Empedocles (490-430 a.C.)diese Prozesse im Herzen und im Blut lokalisierte (Rosner, 1974). Eine weiterführende Aussage stammt von Hippocrates von Kos (460-370 a.C.). Er stellte die Behauptung auf, daß das Bewußtsein eine Funktion des Gehirns sei. Zum erstenmal wurde somit ein korrelativer Zusammenhang zwischen Hirn- und Verhaltensvariablen postuliert. Alle folgenden Arbeiten hatten dann den Zweck, diesen Zusammenhang zu konkretisieren. Dabei lassen sich zwei Schulen verfolgen. Die erste Gruppe von Forschern nahm

die Ideen von Franz-Joseph Gall (1758-1828) und Johan Caspar Spurzheimer (1776-1832) auf und vermutete, daß sich bestimmte Verhaltenseigenschaften an bestimmten Stellen der Gehirns lokalisieren lassen. Die zweite Schule folgte den Ansichten von Pierre Flourens (1794-1867), der das Konzept der Äquipotentialität der verschiedenen Hirnstrukturen vertrat (Rosner, 1974). Beachtet man, daß diesen Forschern zur Überprüfung ihrer Theorien nur der "Augenscheinvergleich" und allenfalls simple Läsionstechniken als methodisches Rüstzeug zur Verfügung standen, so sind ihre Aussagen bereits erstaunlich präzise. Eine wichtige Methode der Hirn- und Verhaltensforschung, die elektrische Hirnreizung, geht auf Galvani (1791) zurück. Er stellte erstmals fest, daß die Applikation eines elektrostatischen Spannungspotentials in peripheres Muskelgewebe zu einer Kontraktion der betroffenen Muskulatur führt. Diese Methode konnte 1834 mit der Entwicklung der Induktionsspule durch Faraday verfeinert werden, so daß man erstmals in der Lage war, Nervengewebe konstant mit unterschiedlichen Intensitäten zu reizen. Zunächst wurde dieses Werkzeug von Helmholtz (zit. nach Rosner, 1974) und DuBoisReymond (1848; 1849) für medizinische Zwecke benutzt. Bereits 1870 berichteten Fritsch und Hitzig von den Auswirkungen der elektrischen Stimulation auf menschliche Verhaltensweisen. In einem standardisierten Experiment konnte Loucks (1935) erstmals nachweisen, daß die elektrische Hirnstimulation im Pavlov'schen Sinne als unkonditionierter Stimulus zu Zwecken der klassischen Konditionierung eingesetzt werden kann. Der Einsatz dieser Methodik in Bereichen der operanten Lernforschung ist auf Olds und Milner (1954) zurückzuführen. Ihnen gelang der Nachweis, daß die elektrische Hirnreizung im Sinne Skinners (1938) als "Verstärker" einsetzbar ist. Speziell konnten sie zeigen, daß Versuchstiere als Aufgabe operantes Hebeldrücken zeigten, wenn diese Reaktion von einer elektrischen Stimulation des Septums oder des lateralen Hypothalamus gefolgt war.

Eine Automatisierung der Versuchsanordnung, die zur Folge hatte, daß die Versuchstiere selbst die Applikation des Hirnreizes durch Emission des operanten Verhaltens herbeiführen konnten, wird als Paradigma der elektrischen Selbststimulation (SS) bezeichnet. Dieses Paradigma stellt die zentrale Methodik der vorliegenden Arbeit dar und soll im folgenden näher präzisiert werden.

I.2 Die Hirn-Stimulationsmethodologie

Die Basisidee der Hirn-Stimulationsmethode besteht darin, durch Applikation eines externen Reizes (z.B. elektrischer Strom oder ein neurochemisches bzw. neuropharmakologisches Agens) in das Hirn eine funktionale Beziehung zwischen der entsprechenden Intervention und einem dadurch induzierten bzw. modulierten Verhalten abzuleiten. Häufig wird darüber hinaus versucht, diese Beziehung im Sinne eines biogenen, evolutionären oder motivationalen Kausalismus zu interpretieren (siehe z.B. Atrens, 1973; Bernston und Micco, 1976; DeWitte und Bruyer, 1980; Doty, 1969; Gallistel, Shizgal und Yeomans, 1981; Glickman und Schiff, 1967; Olds, 1962; Olds und Olds, 1965; Olds und Fobes, 1981; Phillips, 1984; Wise und Bozarth, 1984). Das Problem dieser "bewertenden" Ansätze liegt darin, daß hier eine "Erklärung" des Verhaltens durch nicht meßbare, z.B. motivationale Konstrukte erfolgt. Eine Lösung dieser Problematik wird scheinbar durch die Operationalisierung des entsprechenden Konstruktes gegeben. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß eine solche Operationalisierung häufig an das Forschungsinteresse des entsprechenden Untersuchers angelehnt ist und daher nur eine limitierte Aussagekraft besitzt.

Eine rein funktionale Betrachtungsweise, die lediglich Veränderungen in der Intensität einer Verhaltensausprägung als Folge einer experimentellen Variation konstatiert, ohne diese inhaltlich

zu werten, birgt andererseits das Problem in sich, daß sie keine Theorien liefert. Sie ist somit nicht in der Lage zur Entwicklung einer experimentellen Strategie beizutragen, aufgrund derer die - zur Klärung einer bestimmten Fragestellung- notwendigen Experimente ökonomisch gestaltet, d.h. reduziert, werden könnten.

Eine ökonomische Vorgehensweise besteht darin, nach einer - zunächst - rein funktionalen Beschreibung der Ergebnisse eine Reihe möglicher Interpretationen heranzuziehen, um somit ein hypothesengenerierendes Verfahren zu besitzen.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Hirn-Stimulationsmethodik ist die der elektrischen Hirn-Stimulation. Zur besseren Interpretation der Ergebnisse soll dieses Verfahren zunächst unter physikalischen und physiologischen Gesichtspunkten dargestellt werden. Anschließend erfolgt eine Auflistung der biologischen Folgen der elektrischen Hirnreizung sowie ein Vergleich mit anderen Verstärkern der operanten Verhaltensanalyse.

I.3 Das Paradigma der elektrischen Selbststimulation

I.3.1 Allgemeine experimentelle Vorgehensweise bei der elektrischen Selbststimulation

Die allgemeine Präparation zur elektrischen Selbststimulation besteht darin, eine oder mehrere Reizelektroden mittels eines stereotaktischen Apparates (z.B. David Kopf Instr.) in das Hirngewebe zu implantieren. Die dreidimensionalen Koordinaten des gewünschten Implantationsortes werden dazu aus einem geeigneten Atlantenwerk (z.B. für Ratten: De Groot, 1959; Hurt, Hanaway und Netzky, 1971; Jacobowitz und Palkovits, 1974; König und Klippel, 1963; Pellegrino, Pellegrino und Cushman, 1979; Paxinos und Watson, 1986) bestimmt. Die Applikation des

elektrischen Strompulses erfolgt kontingent auf ein vom Experimentator *ad hoc* festgelegtes Verhalten über handelsübliche Konstant-Spannungs- (z.B. Lafayette Instr.) oder über Konstant-Strom-Generatoren, die meist von den verschiedenen Forschungsgruppen selbst erstellt werden.

I.3.2 Elektrophysikalische Charakteristika des Hirnreizes

I.3.2.1 Reizgeneratoren

I.3.2.1.1 Konstant-Spannungs-Generatoren

Konstant-Spannungs-Generatoren zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine vorher eingestellte Spannung konstant halten. Bei bekanntem Widerstand läßt sich somit die resultierende Stromintensität nach dem Ohm'schen Gesetz errechnen. Der Vorteil dieser Generatoren liegt zum einen darin, daß die Spannung so gewählt werden kann, daß keine polarisationsbedingte Hydrolyse auftritt. Zum anderen ist die Ausgangsimpedanz üblicherweise niedrig, so daß eine verbleibende Restspannung an den Elektroden nach Applikation des Strompulses während des Interstimulusintervalls aufgelöst werden kann. Der Hauptnachteil dieser Generatoren besteht darin, daß sich die Stromintensität nicht mehr bestimmen läßt, wenn sich die Gewebeimpedanz unkontrolliert verändert. Solche Veränderungen treten aber bei jedem Strompuls auf und können von Elektrode zu Elektrode verschieden sein. Die physiologische Effektivität der Stimulation kann daher nicht adäquat kontrolliert werden (Dymont, 1976; Weinman, 1965; Weinman und Mahler, 1964).

I.3.2.1.2 Konstant-Strom-Generatoren

Zur Verbesserung der experimentellen Reliabilität werden vielfach Konstant-Strom-Generatoren verwendet. Diese werden

meist von den Forschungsgruppen selbst entwickelt (Cassens, Shaw, Dudding und Mills, 1975; Del Pozo und Delgado, 1978; Doty und Bartlett, 1981; Gallistel, 1981; Marseillan, 1977; Mundl, 1979; Phelps und Lewis, 1982; Silvermann, Ball und Cohn, 1975) und sind bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit idiosynkratisch auf die einzelnen Forschungsinteressen zugeschnitten. Allgemein gilt, daß diese Generatoren auf Kosten einer hohen Ausgangsimpedanz eine gleichbleibende Reizintensität trotz erheblicher Veränderungen der Gewebeimpedanz garantieren. Durch die hohe Ausgangsimpedanz wird die Restspannung im Gewebe nur sehr langsam abgebaut. Dadurch kann bereits bei Reiz-Wiederholungsraten von 1 Hz eine hydrolytische Läsion resultieren (Doty und Bartlett, 1981). Diesem Problem wird meist mit der Einführung eines Transistors begegnet, der die Restspannung während des Interstimulusintervalls durch kurzfristige Überbrückung der Elektrodenpole ableitet.

I.3.2.2 Wellenform, Frequenz und Dauer des Strompulses

Die einfachste Wellenform, die zur Hirnstimulation eingesetzt werden kann, ist eine unipolare Rechteckwelle, die durch einen Gleichstrompuls konstanter Intensität erzeugt wird. Sie wird durch Amplitude, Frequenz, Dauer und Polarität definiert. Gleichstrompulse werden häufig nicht zur Stimulation, sondern wegen ihrer starken Polarisationseigenschaft zur Herstellung einer elektrolytischen Läsion verwendet (Greatbatch, Piersma, Shannon und Calhoon, 1969; Lilly, Austin und Chambers, 1952; Weinman und Mahler, 1964; Wetzel, Howell und Bearie, 1969). Bei Verwendung kathodaler Gleichstrompulse erhält man jedoch die gleiche experimentelle Effizienz wie bei Verwendung von Wechselströmen, ohne daß unerwünschte Nebeneffekte auftreten (Gerken und Judy, 1977; Mihailovic und Delgado, 1956; Ranck, 1975). Burns und Salmoiraghi (1960) verwendeten Gleichstrompulse

zur Messung der Potentialveränderungen neuronaler Membranen im medullären Atmungszentrum. Im Humanbereich wurden niederamplitudige Gleichstrompulse zu therapeutischen Zwecken eingesetzt (Crow und Cooper, 1972). Pulsierende Wellenformen, etwa sinusoidale Stromwellen, entstehen durch Alteration der Polaritäten. Sie sind in tierexperimentellen Arbeiten unter Verwendung elektrischer Hirnstimulation am weitesten verbreitet. Zum Einsatz kommen hier Wechselspannungspotentiale, die sinus- oder rechteckförmig mit einer Frequenz von 30 bis 100 Hz appliziert werden. Die Stimulationsintensität beträgt bei kurzer Stimulationsdauer (0.1s) bis zu 300μA (Spitze bis Spitze) für sinusoidale und bis zu 200mA für rechteckförmige Reizung, wenn der Elektrodendurchmesser 0.2 mm beträgt (Bureš, Burešová und Huston, 1983; Huston, 1978).

Die Frequenz der applizierten Strompulse ist von Bedeutung, da resultierende Verhaltenseffekte aus einer Interaktion zwischen Frequenz und Intensität des Stromreizes entstehen (Berman und Kesner, 1981; Bielajew und Shizgal, 1982; Edmonds und Gallistel, 1974; Edmonds, Stellar und Gallistel, 1974; Gallistel, 1978; Shizgal, Kiss und Bielajew, 1982; Yeomans, 1982; Yeomans, Pearce, Wenn und Hawkins, 1984). Außerdem zeigen sich Abhängigkeiten zwischen den stimulierten Hirnarealen und der Stimulationsfrequenz. So sind etwa Frequenzen von 100-200Hz (Wechselstrom) am effektivsten in der Formatio reticularis des Mesencephalons, wohingegen im Bereich des Hippocampus Frequenzen von 4-6Hz optimal sind (Irvin und Kenney, 1971). Diese Abhängigkeit der effektiven Frequenz vom Reizort ist zu beachten, da bestimmte Frequenzen zum sog. "Kindling" -Effekt führen können (Goddard, McIntire und Leech, 1969).

Die Dauer des Strompulses ist ebenso zu beachten, da die Dauer und die Intensität des Strompulses die Menge der verscho-

benen Ladungen im Hirngewebe bestimmen. Die Arbeiten von Mihailovic und Delgado (1956) sowie Barry, Walter und Gallistel (1974) weisen eine Pulsdauer von 0.1-0.2 Sekunden als optimal für eine Reihe von Stimulusintensitäten und Elektrodenkonfigurationen aus.

Weiterführende Arbeiten zur parametrischen Analyse von Stimulusparametern und Verhaltenseffekten liegen unter anderem vor von Edmonds, Stellar und Gallistel (1974), Elder und Work (1965), Gallistel (1973, 1974, 1978), Gengerelli, Priddy und Averill (1963), Grastryan, Szabó, Molnar und Kolta (1968), Horrel (1975), Huston, Mills und Huston (1972), Keesey (1962, 1964), Matthews (1977), McIntire und Wright (1965), Reynolds (1958), Shizgal und Matthews (1977), Szabó und Milner (1973 b), Valenstein und Meyers (1964), Wauquier, Niemeegers und Geivers (1972), Wetzel, (1971), White (1976).

I.3.2.3 Reizelektroden

Die Elektroden werden abhängig vom verwendeten Material unterschiedlich durch die Polarisation beeinflußt. Ein monophasischer Strom von 100µA und 60Hz erzeugt nach 3.3minütiger Applikation durch Edelstahlelektroden (0.23mm Durchmesser) in physiologischer Kochsalzlösung eine Erosion an der Elektrodenspitze, wohingegen ein Strompuls von 2mA für einige Minuten durch eine Silber- oder Wolframelektrode eine pilzförmige Verdickung an der Elektrodenspitze bewirkt (Loucks, Weinberg und Smith, 1959).

Neben den Polarisationseffekten können Interaktionen zwischen dem verwendeten Elektrodenmaterial und dem Hirngewebe auftreten. In einer systematischen Studie am Katzenhirn nicht-stimulierter Tiere zeigten Fisher, Sayre und Blickford (1957), daß Kupfer-

und Silberelektroden zur Nekrose führen, wohingegen Edelstahlelektroden mit dem Gewebe gut verträglich sind. In einer weiterführenden Arbeit wiesen Bernstein, Johnson, Hench, Hunter und Dawson (1977) darauf hin, daß Gold und Rhodium aus den oben angeführten Gründen als Materialien für Langzeitimplantate im Hirngewebe ausgeschlossen werden sollten. Für Platinelektroden zeigt sich eine geringe Toxizität, obwohl auch Platin eine Tendenz zur Korrosion aufweist. Ebenso wie Fisher et al. schließen sie eine Verwendung von Kupfer- und Silberelektroden aus, da es hier zu einer Bildung von Metallsalzen mit den proteingebundenen Sulfhydryl- oder Säuregruppen kommen kann. Allgemein gilt, daß sich die Toxizität der genannten Substanzen erhöht, wenn durch die entsprechenden Elektroden stimuliert wird. Das Ausmaß der Veränderung ist dabei abhängig von den Stimulationsparametern (Lilly, 1961; MacIntyre, Bidder und Rowland, 1957).

Von Bedeutung ist auch das Isolationsmaterial, das die Elektroden bis zur Spitze umgibt. Dabei muß darauf geachtet werden, daß eine vollständige Isolation vorliegt, daß das Isolationsmaterial mit dem Gewebe gut verträglich ist und daß keine Langzeitinteraktionen zwischen Material und Gewebe auftreten. In einem Übersichtsartikel stellt Delgado (1964) verschiedene Isolationsmaterialien einander gegenüber. Für Lanzeitimplantate im Hirn empfiehlt er Epoxy-Materialien, von denen Teflon am häufigsten eingesetzt wird. Für die elektrische Hirnstimulation bei Kleinnagern werden meist Edelstahlelektroden im Teflonmantel verwendet, obwohl die Polarisations- und Flußeigenschaften für Platinelektroden besser untersucht sind. Der Vorteil von Platin liegt vor allem in der geringeren Korrosionsneigung. Edelstahlelektroden werden auch im Humanbereich zur Hirnstimulation eingesetzt, obwohl auch hier einige Chirurgen die Verwendung von Platin- oder Platin-Iridiumelektroden vorziehen (Adams und Hosobuchi, 1977; Adams, Hosobuchi

und Linchitz, 1977; Delgado, Hamlin und Chapman, 1952). Die Mehrheit der Untersuchungen bei Verwendung elektrischer Hirnstimulation wird mit bipolaren Reizelektroden durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein Paar von Metalldrähten, die bis auf die Spitze isoliert und gegeneinander verdreht sind. Handelsüblich werden diese Elektroden in einer Vielfalt von Durchmessern und verwendeten Metallen (Nickel-Chrom, Platin-Iridium, Platin, Edelstahl) von Plastic Products angeboten. Das Standardmodell für die Hirnstimulation bei Kleinnagern ist MS 303/1. Die Plastic Products Elektroden sind in einen kleinen zylindrischen Plastiksockel eingelassen, der über ein Außengewinde verfügt, so daß die Elektroden an ein Verbindungskabel (Plastic Products, Roanoke, VA; No. 305-311) zum Stimulator angeschlossen werden können (Bureš, Burešová und Huston, 1983; Huston, 1978). Der Kontakt zwischen Elektrodensockel und Verbindungskabel ist bei den Plastic Products Elektroden nicht besonders gut. Bei Verwendung von Konstant-Spannungs-Generatoren kann es durch den variierenden Kontaktwiderstand zu erheblichen Veränderungen der Stimulationsintensität kommen, die die Reliabilität der experimentellen Anordnung in Frage stellen (Cantor, Beninger, Bellisle und Milner, 1979).

Als Begründung für die Präferenz bipolarer gegenüber monopolarer Reizelektroden wird oft angegeben, daß das resultierende Reizfeld besser eingegrenzt werden kann (Valenstein und Beer, 1961; Wise, 1972): Der Stromfluß ist in diesem Falle hauptsächlich auf das Gebiet zwischen den Elektroden beschränkt (Iggo, 1978; Stark, Fazio und Boyd, 1962; Wetzel, 1972). Valenstein (1966) führt aus, daß bei Verwendung einer bipolaren Elektrodenkonfiguration das direkt innervierte Gewebe ca. 1mm um die Elektrodenspitze liegt; Potegal, Blau und Miller (1980) geben eine Ausbreitung von 2 mm an. Dabei darf jedoch nicht vergessen werden, daß die Art und Intensität des Reizstromes letztendlich das Reizfeld angeben und nicht die Elektrodenkonfiguration.

So konnte etwa gezeigt werden, daß wenn bipolare Reizelektroden bei gleicher Lokalisation und gleichen Reizparametern in einer rostro-caudalen Ausrichtung liegen, andere Effekte resultieren als bei einer medio-lateralen Ausrichtung (Szabó und Milner, 1973 a). Diese Befunde wurden jedoch für die Innervation des N. Facialis (VII) und einer daraus resultierenden Vibrissae-Vibration nicht bestätigt (Potegal, Blau und Miller, 1980). Ein Nachteil bei der Verwendung von bipolaren Reizelektroden liegt darin, daß immer eine Elektrodenspitze als Anode dienen muß. Verwendet man Wechselströme, so wird jede Elektrode für die Hälfte der Reizdauer als Anode verwendet. Bei niederfrequenter Reizung kann diese Stimulationsform (theoretisch) zwei unspezifische Läsionsorte im Hirn erzeugen.

I.3.3 Elektrophysikalische und -physiologische Vorgänge während der elektrischen Hirnstimulation

Die Basis der elektrischen Hirnstimulation ist die Veränderung des Ruhemembranpotentials neuronaler Strukturen. Dazu ist eine bestimmte Menge an elektrischem Strom mit geeigneter Felddichte notwendig. Bei Applikation eines solchen Stromes über chronisch oder akut implantierte Elektroden kommt es zu einem Fluß von Ladungsträgern aus oder in die extra- und/oder intrazellulären Hirnflüssigkeiten. An der Kontaktstelle der elektrolytischen Lösung mit der Kathode (Anode) kommt es während des Stromflusses zu einer Akkumulation von positiven (negativen) Ladungsträgern. Daraus resultiert - je nach Art (Gleich- oder Wechselstrom) und Dauer des entsprechenden Stromes - eine mehr oder weniger starke Konzentrationspolarisation der Ionen, deren elektrostatische Kräfte entgegen dem elektrischen Fluß wirken. Physiologisch gesehen depolarisiert der kathodale Strom an der Elektrodenspitze das unterliegende Gewebe, wohingegen der anodale Strom am anderen Pol das

unmittelbar unterliegende Gewebe hyperpolarisiert (Bureš, Burešová und Huston, 1983). Somit verhindert die anodale Stimulation die Ausbreitung eines Nervenimpulses (Kuffler, Vaughn und Williams, 1953). Diese Eigenschaft der anodalen Stimulation macht man sich z.B. bei den elektrischen Blockierungstechniken zunutze, mit denen die Erregungsausbreitung in einem definierten Hirnteil bestimmt werden kann (Gallistel, 1986; Shizgal, Bielajew und Kiss, 1980). Folgt keine Umkehr des Reizstromes, etwa bei Reizungen mit Gleichstrom (DC), so kann die Polarisation zu unspezifischen Effekten führen, die im Hirngewebe selbst noch nicht gut untersucht sind (Greatbatch, Piersma, Shannon und Calhoon, 1969; Steiner, Bodnar, Nelson, Ackerman und Ellman, 1978; Weinmann und Mahler, 1964). Die Auswirkungen der Polarisation betreffen sowohl die Reizelektroden als auch den Elektrolyten. Eine Folge der Polarisation ist die *Hydrolyse*. Nach Brummer und Turner (1975) gilt bei Anlegen einer Spannung von 1.8V über Platinelektroden in einer 0.154M (=0.9%) Kochsalzlösung:

$$2\ H_2O \rightarrow O_2 + 4\ H^+ + 4\ e^- \quad .$$

In dieser Reaktion entsteht Sauerstoff an der Anode und Wasserstoff an der Kathode. Diese Gase verlassen die Lösung, so daß die Reaktion nicht umkehrbar ist. Im Hirn appliziert, entsteht somit ein mechanischer Druck auf das Gewebe, der zu unspezifischen Läsionen führen kann. Darüber hinaus bewirkt eine Produktion von Wasserstoffionen eine Veränderung des pH-Wertes im Elektrolyten, woraus wiederum eine Gewebeschädigung resultieren kann. Das Problem der Polarisation kann auch nach der Stimulation noch auftreten, wenn die elektrische Potentialdifferenz nicht kurzfristig, etwa durch eine Überbrückung der beiden Pole, kompensiert wird. Gewebeschädigungen durch polarisationsbedingte Hydrolyse treten auf, wenn eine Ladungsmenge von mehr als 1μC (Mikrocoulomb) ohne Rückfluß verschoben wird. Bei Verwendung von Wechselströmen mit einer Frequenz

von 50Hz liegen die Ladungsverschiebungen in einer Größenordnung von 50nC (Nanocoulomb) pro Zyklus, so daß hier keine unspezifischen Läsionseffekte durch Polarisation auftreten sollten (Gallistel, 1981; Pudenz, Bullara und Tallara, 1975). Die Auswirkungen der Polarisation auf das Hirngewebe sind asymmetrisch. Bei Verwendung von Gleichströmen konnte gezeigt werden, daß insbesondere die anodale Reizung zu dauerhaften Schädigungen des Gewebes führt, die kathodale Reizung jedoch nicht (Wetzel, Howell und Borie, 1969). Auch bei den Reizelektroden treten - bedingt durch die Faraday'schen Gleichrichtungskräfte - vor allem anodale Korrosionen auf. Die Intensität des elektrischen Stromes, der durch das Hirngewebe fließt, ist nur eingeschränkt zu kontrollieren. Sie hängt ab von der anliegenden Spannung, der Leitfähigkeit der Elektroden und der Gewebeimpedanz. Die Gewebeimpedanz im Hirn ist abhängig vom Reizort. Im stimulierten Gebiet wird sie multifaktoriell bedingt, unter anderem durch das Vorliegen von grauer und weißer Substanz, durch den Anteil der Zerebrospinalflüssigkeit, das Ausmaß der Vaskularisation und die Intensität des Zellmetabolismus im Reizgebiet. Diese Faktoren bestimmen außerdem die Ausbreitung des elektrischen Feldes und die Veränderung der Wellenform des applizierten Stromes (Gallistel, 1981; Isaackson, 1981).

I.3.4 Biologische Folgen der elektrischen Hirnstimulation

Die Beeinflussung biologischer Faktoren bei Verwendung der elektrischen Hirnstimulation beginnt bereits mit der Implantation der Elektroden. Unmittelbare Effekte der Elektrodenimplantation sind z.B. ein anästhesiebedingtes Trauma, Beeinträchtigung des Mittelhirnapparates, Öffnen der Schädelkalotte, Verletzungen der Hirnhäute, Zerstörung von Hirngewebe, Veränderung der Blut-Hirn-Schranke, Verletzungen der extrazellulären Liquorräume und subdurale Gewebeblutungen. Gewebeblutungen bewirken

neben einem mechanischen Druck auf das unterliegende Gewebe unter anderem auch eine Akkumulation von Eisen-III-Ionen (Fe^{+++}), die z.B. zu unspezifischen Gedächtnisbeeinträchtigungen führen kann (Boast, Reid, Johnson und Zornetzer, 1976; Boast, Zornetzer und Hamrick, 1975). Folgeschäden im Elektrodentrakt beinhalten außerdem Leukozytose, Anschwellen der Astrozyten, Veränderungen der Oligodendroglia und eine Demyelinisierung verletzter Fasern (Collias und Manuelidis, 1957). Eine granuläre Degeneration im Elektrodentrakt wurde bereits 24 Stunden nach der Implantation festgestellt (Cajal, 1928). Eine Akkumulation des gliagebundenen Proteins GFA wurde 36-48 Stunden nach der Implantation immunohistochemisch nachgewiesen (Bignami, 1975; Bignami und Dahl, 1976). Die Konzentration von Makrophagen im Elektrodengebiet erreicht ihr Maximum nach 10-12 Tagen (Imamoto und Leblond, 1977). Weitere Effekte treten durch immunologische Reaktionen auf das verwendete Elektrodenmaterial auf.

Von weiterer Bedeutung ist die Beeinflussung autonomer Reaktionen während der elektrischen Hirnreizung. Hier zeigen sich Effekte in 4 Bereichen:

Im kardio-vaskulären Bereich berichtete Malmo (1961) erstmals von einer Bradykardie während septaler Selbststimulation bei Ratten. Nachdem für lateral-hypothalamische Stimulation jedoch eine Tachykardie berichtet wurde (Perez-Cruet, Black und Brady, 1963), die auch bei septaler Stimulation auftrat (Meyers, Valenstein und Lacey, 1963), erschien eine Reihe von Arbeiten, die eine Differenzierung der Effekte erlaubte (Ángyán, 1978; 1981; 1984; 1985; Ángyán und Rác, 1967; Atrens und Becker, 1977; Calaresu und Mogenson, 1972; MacDonald und Cohen, 1973; Malmo, 1964; 1965; Malmo und Mundl, 1983; Perez-Cruet, McIntire und Pliskoff, 1965; Ross und Malmo, 1979; Sadowski, Wauquier, Jageneau und

Janssen, 1979; Yumatov und Kiyatkin, 1982). Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, daß die kardio-vaskulären Effekte abhängig sind (1) von der Elektrodenposition im Hirn und (2) vom zeitlichen Verlauf. So zeigt sich etwa in der Area präoptica, pars lateralis (Perez-Cruet et al., 1965), der Area hypothalamica, pars lateralis (Perez-Cruet et al., 1963) und der perimammillären Region (Ángyán und Rác, 1967) eine Tachykardie kurz vor Beginn der Stimulation, die von einer Bradykardie nach der Stimulation gefolgt wird. Im mesencephalen Bereich zeigt sich eine solche Dualität nur, wenn die Elektrodenpositionen um ca. 0.3 mm gegeneinander verschoben sind (Sadowski et al., 1979; Malmo und Mundl, 1983). Die Veränderung der Herzrate wird außerdem oft von einer arteriellen Hypertension begleitet. So berichten Perez-Cruet et al. (1965) von einer mittleren Verschiebung des Blutdrucks von 170/80 auf 190/100 während der elektrischen Selbststimulation bei Hunden.

Ein zweiter Bereich der Beeinflussung autonomer Funktionen ist die Atmung. Hier wurde insbesondere vor Beginn der Stimulation bei Ratten (Clarke und Trowill, 1971), Katzen (Ángyán und Rác, 1967) und Hunden (Sadowski, 1972) ein hochfrequentes "Schnüffeln" festgestellt, das bei Ratten mit einer Frequenz von 6-9 Atmungen/Sekunde erfolgt. Bei der Atmung wurden im allgemeinen keine suppressorischen Effekte festgestellt.

Im dritten Bereich, der Beeinflussung der Thermoregulation, zeigen sich wiederum dualisierte Effekte, die von der Elektrodenposition abhängig sind. So berichtete Briese (1965) erstmals von einem Anstieg der Rektaltemperatur bei basaler Vorderhirnstimulation. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß dieser Effekt dissoziierbar ist. Reizungen im anterioren Bereich des Hypothalamus und dem basalen Vorderhirn werden von einer Hyperthermie, Reizungen im posterioren Teil des Hypothalamus werden

von einer Hypothermie begleitet (Carlisle und Snyder, 1970; Dembinska, 1973). Entgegengesetzte Befunde stammen aus einer Arbeit von Wagener (1973), der von einer Hypothermie bei Reizungen in der Area präoptica, pars medialis und einer Hyperthermie bei lateral-hypothalamischer Stimulation berichtet.

Im vierten Bereich, der Beeinflussung des endokrinen Systems, zeigen sich interaktive Effekte. So wird zum einen berichtet, daß elektrische Selbststimulation zu Veränderungen des peripheren Kortikosteroidspiegels führt (Endröczi, Hartmann und Lissák, 1967; McHugh, Black und Mason, 1966; Uretsky, Kling und Orbach, 1966). Andererseits konnte gezeigt werden, daß - abhängig vom Reizort (Briese und Hernandez, 1970; Hernandez und Briese, 1971) - peripher appliziertes Insulin einen Anstieg und Glukagon einen Abfall der Selbstreizrate bewirken (Balagura und Hoebel, 1967). Diese gegenläufigen Beziehungen gelten auch für Androgene (Abfall) und Oestrogene (Anstieg; Campbell, 1970).

I.3.5 Das Paradigma der elektrischen Selbststimulation als Operationalisierung des Konstruktes "Verstärkung"

1.3.5.1 Das Konstrukt "Verstärkung"

Der Begriff "*Verstärkung*" wird durch das operante Konditionierungsparadigma (Skinner, 1938) definiert und bezieht sich auf die Steigerung der Intensität einer operanten Reaktion. Zur Feststellung, ob "Verstärkung" erfolgt ist, wird eine vom Experimentator *ad hoc* festgelegte Verhaltensweise (z.B. Hebeldrücken) aus dem Gesamtrepertoire der vom Organismus emittierten Verhaltensmuster experimentell beeinflußt und geprüft, ob sie z.B. bezüglich ihrer Auftretenshäufigkeit zunimmt. Hat "Verstärkung" stattgefunden, d.h. zeigt sich die operante Reaktion in ihrer Auftretenshäufigkeit gesteigert, so wird die experimentelle

Variation, die zur "Verstärkung" geführt hat, *post hoc* als *"Verstärker"* für die entsprechende Situation klassifiziert. Der "Verstärker" stellt somit lediglich eine Abstufung der unabhängigen Variablen dar, deren Einfluß auf eine abhängige Variable (das Verhalten, das zur Operationalisierung von "Verstärkung" herangezogen wird) geprüft werden soll. Prinzipiell kann eine Reihe von experimentellen Variationen ("Verstärkern") in einer Vielzahl von experimentellen Situationen ein und dieselbe abhängige Variable (Maß der "Verstärkung") beeinflussen (siehe auch Huston, 1977; 1982; Huston und Tomaz, 1986).

Ein Problem dieser Darstellung besteht darin, daß von vorneherein nicht bekannt ist, ob eine spezielle experimentelle Variation (z.B. die Applikation eines elektrischen Hirnreizes) ein "Verstärker" ist, da eine entsprechende Klassifikation erst erfolgen kann, wenn durch die Gabe des entsprechenden Reizes z.B. eine Erhöhung der Auftretenshäufigkeit des operanten Verhaltens, d.h. "Verstärkung", erfolgt ist. Eine Teillösung dieses Problems besteht darin, in Anlehnung an die Argumentation von Meehl (1950) einen experimentellen Reiz auszuwählen, der mit einem empirisch nachgewiesenen hohen Grad an Voraussagbarkeit unter einer Vielzahl von Bedingungen und Versuchsanordnungen als "Verstärker" wirken kann ("trans-situationaler Verstärker"). Ein solcher Reiz ist z.B. durch einen elektrischen Strompuls gegeben, der intrakranial auf den Fasciculus medialis telencephalicus im Bereich der Area hypothalamica, pars lateralis appliziert wird (Olds und Milner, 1954).

Unter einer *operanten Verhaltensweise* versteht man eine Abfolge von Verhaltenseinheiten, die eine vom Experimentator festgelegte physikalische Ausprägung annehmen muß (Skinner, 1938). Die operante Verhaltensweise "Hebeldrücken" läßt sich in ihren physikalischen Ausprägungen so beschreiben, daß sich

der Organismus in einem bestimmten Teil der Untersuchungseinheit (Skinner-Box) aufhält, einen in der Käfigwand 5 cm über dem Boden befindlichen Hebel mit irgendeiner Sinnesmodalität wahrnimmt, den Tonus seiner Stell- und Haltemuskulatur so einrichtet, daß er mit irgendeiner der vorderen Extremitäten den Hebel mit einer bestimmten Kraft nach unten drücken kann und diese Operation vollzieht. Experimentelle Variationen bezüglich der Anforderungen an die physikalischen Ausprägungen bestehen dann etwa in der Anordnung des Hebels im Raum, der Einführung oder Weglassung von Hinweisreizen und der Festlegung der zum Hebeldrücken aufzuwendenden Kraft (z.B. Schiff, 1976; Wauquier, Clincke und Fransen, 1981).

Die operante Reaktion wird zeitlich von der Applikation des vom Experimentator ausgewählten "Verstärkers" gefolgt. Tritt die operante Reaktion daraufhin z.B. vermehrt auf, d.h. erfolgt eine Ausdifferenzierung des Verhaltensrepertoires zugunsten der operanten Reaktion, so steht das Verhalten des Organismus unter "*Stimuluskontrolle*", d.h. unter der Kontrolle seiner Konsequenzen. Das Ausmaß an Stimuluskontrolle läßt sich verhaltensanalytisch bestimmen, z.B. durch die Häufigkeit der operanten Reaktionen in einem bestimmten Zeitintervall. Diese Kenngröße wurde von Skinner (1938) als "*Reaktionsrate* " bezeichnet.

Mittels des Paradigmas der elektrischen Selbststimulation ließ sich zeigen, daß ein in das Hirn applizierter Strompuls "Verstärkung" bewirkt, und zwar in dem Sinne, daß das Versuchsobjekt jenes Verhalten intensiver emittiert, auf das die Applikation des Strompulses kontingent gemacht wurde. Im Rahmen der Hirn- und Verhaltensforschung interessierte nun als erstes die Frage, ob das Auftreten von "Verstärkung" an die Stimulation bestimmter anatomischer Areale gebunden ist. Das Ziel

dieser Untersuchungen bestand u.a. darin, anhand der korrelativen Beziehungen zwischen dem gereizten System (anatomisch bzw. chemisch) und den daraus resultierenden Veränderungen im Selbstreizverhalten eine Klassifikation von Bedingungen zu erhalten, die die Funktionsweise eines hypothetischen "Verstärkungsmechanismus" charakterisieren.

I.3.5.2 Kartographie der Selbstreizpunkte

Die anatomische Karthographie ergab, daß sich Selbstreizverhalten im Bereich des *Telencephalons* z.B. an so diversen Orten wie Bulbus olfactorius (Phillips, 1970), präfrontaler (Routtenberg und Sloan, 1972) und entorhinaler Cortex (Collier, Kurtzman und Routtenberg, 1977), Hippocampus (Ursin, Ursin und Olds, 1966), Corpus amygdaloideum (Wurtz und Olds, 1963), Area septi (Olds und Milner, 1954), Nucleus accumbens (Rolls, 1971), Caudato-Putamen (Justesen, Sharp und Porter, 1963), Area präoptica (Olds, 1956) und Fasciculus supracallosus (Takigawa, Robertson und Mogenson, 1978) auslösen läßt. Im *Diencephalon* wird dieses Verhalten durch Reizung fast aller anatomischen Abstufungen, wie Thalamus (Clavier und Gerfen, 1982; Cooper und Taylor, 1967; Olds und Olds, 1963), Epithalamus (Robertson, Kucharczyk und Mogenson, 1976, 1977; Nakayima, 1984), Subthalamus (Brady, 1960) und Hypothalamus (Huang und Routtenberg, 1971; Olds und Milner, 1954) unterstützt, so daß lediglich der Metathalamus ausgespart ist. Im *Mesencephalon* zeigt sich Selbstreizverhalten bei Reizung des Tectum mesencephali (Redgrave, Dean und Andrews, 1981), der Area tegmentalis ventralis (Ward, 1960), der Substantia nigra (Routtenberg und Malsbury, 1969), des Nucleus raphé dorsalis (St. Laurent, LeClerk und Mitchell, 1973), des Nucleus raphé medianus (Miliaressis, Bouchard und Jacobowitz, 1975) und von Gebieten, die in der Nähe des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus liegen (Huston, Grimm und Ornstein,

1984; Ferssivi, Cardo und Velley, in press). *Rhombencephale* Reizpunkte im Bereich des Metencephalons sind gegeben durch den Pedunculus cerebelli superior (Routtenberg und Malsbury, 1969), das Cerebellum (Ball, Micco und Berntson, 1974), den Pons dorsalis (Crow, 1972), den Locus coeruleus (Ritter und Stein, 1973), den Nucleus nervus trigeminus (Van der Kooy und Phillips, 1977; 1979) und durch das Tegmentum pontines (Simon, LeMoal und Cardo 1975). Im Myelencephalon finden sich darüber hinaus Selbstreizpunkte im Nucleus tractus solitarius (Carter und Phillips, 1975; Van der Kooy, McGinty, Koda, Gerfen und Bloom, 1982).

Der Versuch, einen Verstärkungsmechanismus mit *"klassischen" funktionalen Systemen* in Zusammenhang zu bringen, zeigt anhand der anatomischen Karthographie, daß sowohl *chemosensitive* Systeme, wie Geruch (Wurtz und Olds, 1963; Ursin, Ursin und Olds, 1966; Phillips, 1970) und Geschmack (Ángyán, 1984; 1985; Carter und Phillips, 1974; Nogren, 1976), als auch *motorische* Systeme, wie das sogenannte "extrapyramidal motorische System" (Crow, 1972; Wise, 1978; Wise und Bozarth, 1984), das cerebelläre System (Ball, 1972; Ball, Micco und Berntson, 1974; Routtenberg und Malsbury, 1969) und das trigeminale motorische System (Corbett und Wise, 1979; 1980; Van der Kooy und Phillips, 1977; 1979) betroffen sind. Bei den sogenannten "limbischen" Funktionen zeigen sich Übereinstimmungen mit Arealen, die bei Hunger (Hoebel, 1969; Morgane, 1961; Olds und Milner, 1954), Durst (Mogenson, 1969; Mogenson und Stevenson, 1966; Olds und Milner, 1954), Sexualität (Caggiula und Hoebel, 1966; Herberg, 1963; Olds, 1958), Aggression (Bandler, Chi und Flynn, 1972; Chi und Flynn, 1971; DeSisto und Huston, 1971), Euphorie (Bishop, Elder und Heath, 1963; Heath, 1963; Wise, 1982) und Analgesie (Mayer, Wolfe, Akil, Carder und Liebeskind, 1971; Yunger, Harvey und Lorens, 1973) involviert sind.

Eine ähnlich ubiquitäre Verteilung findet man bei den Korrelationen zwischen Selbstreizverhalten und den Manipulationen spezifischer *Neuromodulatoren* (Mora und Ferrer, 1986). Hier zeigt sich eine Beteiligung der Catecholamine Dopamin (Gallistel, 1986; Gallistel und Freyd, 1987; Olds, Killam und Bach-y-Rita, 1956; Phillips, 1984; Wise und Bozarth, 1984) und Noradrenalin (Gallistel und Freyd, 1987; Phillips, 1984; Wise und Stein, 1969; Wise und Bozarth, 1981; 1984) an der Modulation des Selbstreizverhaltens. Darüber hinaus spielen aber auch das Indolamin Serotonin (Miliaressis, 1977) sowie Acethylcholin (Newman, 1972; Yeomans, Kofman und McFarlane, 1985) und die endogenen Opiate (Bozarth, 1986; Esposito und Kornetsky, 1978; Esposito, Perry und Kornetsky, 1980; Phillips, 1984; Wise und Bozarth, 1981; 1984) eine Rolle.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, daß dem "Verstärkungsmechanismus" sowohl auf der anatomischen als auch auf der neurochemischen Seite ein komplexes integratives System unterliegen muß. Ein zweiter Ansatz zur Klassifikation des Verstärkungsmechanismus stammt aus den Verhaltenswissenschaften. Ausgangspunkt war hier die Fragestellung, ob der "Verstärker" elektrischer Hirnreiz mit natürlichen "Verstärkern" vergleichbar ist.

I.3.5.3 Vergleich zwischen elektrischem Hirnreiz und konventionellen "Verstärkern"

Im Sinne der unter I.3.5.1 getroffenen Ausführungen kann die elektrische Hirnstimulation "Verstärkung" bewirken. Ist dies der Fall, so ist die Applikation des Hirnreizes in ein gegebenes anatomisches Gebiet als "Verstärker" für die entsprechende Situation zu klassifizieren. Eine Reihe von experimentellen Arbeiten hat sich mit der Frage beschäftigt, warum die Darbietung eines elektrischen Hirnreizes einen "Verstärker"

darstellt. Nach einer Theorie von Olds (1961; 1962; 1969) und Olds und Olds (1962; 1963; 1964; 1965) beruht der "verstärkende" Effekt lateral-hypothalämischer Stimulation auf einer Aktivierung von neuronalen Systemen, die appetitiven Verhaltensweisen zugrundeliegen. Diese Aussage wird durch Experimente gestützt, in denen gezeigt wurde, daß die Selbstreizrate durch Deprivationszustände erhöht werden kann (z.B. Gallistel und Beagley, 1971). Die Grundannahme der Olds'schen Theorie, daß der elektrische Reiz im lateralen Hypothalamus die Wirkung eines natürlichen Verstärkers (Futter, Wasser usw.) nachahmt, steht jedoch im Gegensatz zu den Befunden, die auf elektrische Selbststimulation in Gebieten hinweisen, die mit appetitiven Verhaltensweisen nicht korrelieren (z.B. Schenk und Shizgal, 1982). Trotz dieser Gegensätze wurde der Olds'sche Grundgedanke von einer Reihe von Forschern über viele Jahre weiterverfolgt (Ball und Adams, 1965; Caggiula und Hoebel, 1966; Deutsch, 1960; Deutsch und Howard, 1963; Gallistel, Shizgal und Yeomans, 1981; Hoebel, 1969; 1979; Hoebel und Teitelbaum, 1979; Rolls, 1975; 1976).

Die Anhänger dieser Forschungsrichtung wurden jedoch immer wieder mit Ergebnissen konfrontiert, die aus Experimenten resultierten, die durch die Theorie von Elliot Valenstein (1969; 1970; 1976) angeregt wurden. Danach kann man z.B. aus der Sensitivität eines bestimmten Hirnareals gegenüber pharmakologischen Interventionen nicht folgern, daß Selbstreizverhalten, das durch Stimulation gerade dieser Gebiete aufrechterhalten wird, ausschließlich auf der neurochemischen Struktur des stimulierten Gebietes und einer damit korrelierenden Verhaltensweise beruht. Wenn somit z.B. die intracraniale Gabe von Testosteron in das Gebiet der Area präoptica zu einem gesteigerten aggressiven Verhalten führt, so darf nicht geschlossen werden, daß Selbststimulation bei Elektrodenpositionen in der Area präoptica auf der Innervation eines "motivationalen Substrates"

beruht, das im Zusammenhang mit Aggression steht. Vielmehr ist das Verhalten, das aus der Innervation einer bestimmten Hirnstruktur resultiert, plastisch organisiert, d.h. es kann durch eine Reihe externer Bedingungen modifiziert werden (Devor, Wise, Milgram und Hoebel, 1970; Valenstein, 1969; 1970; 1976; Valenstein, Cox und Kakolewski, 1968).

In Zusammenhang mit dem Skinner'schen Konstrukt der "Verstärkung" spielt die Frage, warum der elektrische Hirnreiz einen "Verstärker" darstellt, eher eine untergeordnete Rolle, obwohl eine eindeutige Klärung dieses Problems sicherlich zu gezielteren Forschungen führen könnte. Wichtig für eine allgemeine Gültigkeit des "Verstärkungskonzeptes" ist jedoch die Frage, ob die elektrische Hirnstimulation in gleichem Maße ein Verhalten beeinflussen bzw. kontrollieren kann wie "natürliche" bzw. konventionelle "Verstärker".

I.3.5.4 Verhaltenseffekte bei elektrischer Selbststimulation und konventionellen Verstärkern

I.3.5.4.1 Ähnlichkeiten

Die elektrische Selbststimulation zeigt viele Ähnlichkeiten mit Verhaltensweisen, die durch konventionelle "Verstärker" moduliert werden. So steigt z.B. die Reaktionsrate bei der Erhöhung der Reizintensität innerhalb eines gewissen Bereiches an und bleibt dann konstant (Crespi-Effekt; Crespi, 1942). Der verstärkte Operant extingiert bei vorenthaltener Stimulation, und intermittierende Stimulation führt zu einer konsistenteren Reaktionsweise als massierte Darbietung (Ferster und Skinner, 1957; Huston, Mills und Huston, 1972; Mueller, Huston und Mondadori, 1977). Durch elektrische Hirnstimulation verstärkte Verhaltensweisen lassen sich bei einer Vielzahl von Spezies

auslösen, z.B. bei Menschen (Bishop, Elder und Heath, 1963), Affen (Bursten und Delgado, 1958), Hunden (Stark und Boyd, 1963), Katzen (Wilkinson und Peele, 1963), Ziegen (Persson, 1962), Kaninchen (Bruner, 1967), Meerschweinchen (Mueller, Huston und Pritzel, 1981), Ratten (Olds und Milner, 1954), Hühnern (Andrew, 1967), Delphinen (Lilly und Miller, 1962), Fischen (Boyd und Gardner, 1962).

In der Literatur wurde anfänglich berichtet, daß sich die elektrische Selbststimulation nur bei bestimmten Verstärkungsplänen auslösen läßt (Brady und Conrad, 1960; Brodie, Moreno, Malis und Boren, 1960; Keesey und Goldstein, 1968; Sidman, Brady, Boren, Conrad und Schulman, 1955). In späteren Experimenten konnte jedoch gezeigt werden, daß das Selbstreizverhalten durch eine Reihe von konstanten Quotenplänen (FR(1)-FR(200); Carey, Goodall und Procopio, 1974; Huston, 1977; Olds und Milner, 1954; Pliskoff, Wright und Hawkins, 1965), von variablen Intervallplänen (VI(30s)-VI(10min.); Pliskoff, Wright und Hawkins, 1965; Schmidt, McCaleb und Merrill, 1977; Terman und Kling, 1968) und von Verstärkungsplänen mit differentieller "Verstärkung" einer niedrigen Rate (DRL(10s)-DRL(3min); Beninger, Bellisle und Milner, 1977; Ichimaru, Moriyama und Gomita, 1983; Pliskoff, Wright und Hawkins, 1965) beeinflußbar ist.

Selbstreizverhalten läßt sich, wie Verhaltensweisen, die durch konventionelle "Verstärker" kontrolliert werden, für eine Vielzahl von operanten Rekationen etablieren. Einige Autoren (Katz und Baldrighi, 1979; Katz, Roth und Schmalz, 1980; Katz und Steiner, 1980; Wolf, DiCara und Simpson, 1973) verwendeten einfache Kontaktbewegungen. Für das Selbstreizverhalten mußte hier lediglich der Kontakt zwischen einem auf dem Kopf des Tieres befestigten metallischen Leiter und der elektrisch aufgeladenen Käfigdecke erbracht werden. Eine ähnliche Versuchsanordnung verwendeten Mueller, Huston und Pritzel (1981). Desweiteren wurde vielfach operantes "Lecken" (licking; Gibson, Reid,

Sakai und Porter, 1965; Mora, Sanguinetti, Rolls und Shaw, 1975; Phillips, Mora und Rolls, 1979; Wauquier und Niemeggers, 1979; White, 1976) oder "Mit-der-Nase-berühren" (nose-poking; Ettenberg, Cinsavich und White, 1979; Ettenberg, Koob und Bloom, 1981; Gerhard und Liebman, 1981) untersucht. Neuere Untersuchungen verwenden meist ein modifiziertes Shuttle-Box Selbstreiz-Paradigma (Atrens und Becker, 1975; Poschel, 1975; Schmitt, Sandner und Karli, 1981; Stein und Ray, 1959; Valenstein und Meyers, 1964; Velley, 1985a,b; 1986), bei dem eine kontingente kontinuierliche Stimulation auf das Betreten der einen Kammer und die Beendigung dieser Stimulation bei Verlassen der Kammer, d.h. bei Betreten einer zweiten Kammer erfolgt. Darüber hinaus werden, abhängig z.B. vom Schweregrad einer Läsion oder einer pharmakologischen Intervention, auch einfache Bewegungen der Extremitäten (Huston, 1975; Huston und Borbély, 1973; 1974; White, 1975) oder elektrophysiologische Maße, wie EMG (Lörcher, Borbély, Waser und Huston, 1974) und EEG (Keene und Keene, 1977) als operante Reaktionen für Selbstreiz betrachtet.

Trotz dieser Ähnlichkeiten mit Verhaltensweisen, die durch konventionelle "Verstärker" moduliert werden, zeigt die elektrische Selbststimulation einige Besonderheiten.

I.3.5.4.2 Unterschiede

I.3.5.4.2.1 Vorbereitende Stimulation

Bei bestimmten Elektrodenpositionen kann beobachtet werden, daß ein Versuchsobjekt zu Beginn einer neuen Testsitzung nicht wieder mit der Selbststimulation beginnt. Das Verhalten tritt erst dann wieder auf, wenn einige nicht-kontingente Stimulusapplikationen (Priming) erfolgt sind. Ob eine solche vorbereitende Stimulation notwendig ist, hängt nicht vom geforderten

Operanten sondern nur von der Position der Stimulationselektrode ab (Reid, Hunsicker, Lindsay, Gallistel und Kent, 1973). Anstelle des "Primings" können jedoch auch andere Signalreize verwendet werden (Cantor und Lolordo, 1970; 1972). Im Zusammenhang mit einem weiteren Verhaltensphänomen, das von einigen Autoren als Selbst-Deprivation bezeichnet wird und sich lediglich auf die Tatsache bezieht, daß der elektrische Hirnreiz häufig gegenüber den konventionellen "Verstärkern" bevorzugt wird, scheint der "Priming-Effekt" eine besondere Bedeutung zu besitzen (Frank, King, Preshaw und Stutz, 1984; Frank und Stutz, 1984).

I.3.5.4.2.2 Verkürzte Extinktion

Verwendet man z.B. Futter nach Nahrungsdeprivation als experimentellen Reiz, so zeigt sich - je nach Verstärkungsplan - eine zeitlich ausgedehnte Extinktionsphase, in der eine relativ hohe Anzahl nicht verstärkter Reaktionen erfolgt (Ferster und Skinner, 1957). Bei der elektrischen Selbstreizung erfolgen in der Extinktionsphase - auch bei hohen Quotenplänen - meist nur wenige operante Reaktionen (Culbertson, Kling und Berkley, 1966; Deutsch und Howard, 1963; Herberg, 1963; Lenzer, 1972; Olds und Milner; 1954; Pliskoff und Hawkins, 1963). Allerdings ist bei Stimulation bestimmter Hirnareale auch von einer Extinktionsresistenz berichtet worden (Seward, Uyeda und Olds, 1959), die von inhibitorischen Einflüssen telencephaler Strukturen abzuhängen scheint (Huston, 1975; Huston und Borbély, 1973; 1974).

I.3.5.4.2.3 Fehlen von Sättigungseffekten

Im Gegensatz zu Verhaltensweisen, die durch konventionelle "Verstärker" beeinflußt werden, zeigt das Selbstreizverhalten keine Sättigungseffekte (Olds, 1958; Ray, Hine und Bivens,

1968). Das mag daran liegen, daß für das Selbstreizverhalten kein Deprivationszustand erzeugt werden muß, der durch die Applikation des Hirnreizes graduell vermindert wird, oder an dem von Deutsch postulierten Modell, wonach jeder Strompuls zwei Komponenten besitzt: eine, die zunächst einen - wie auch immer gearteten - Mangelzustand induziert, und eine zweite, die diesen Mangelzustand wieder aufhebt (Deutsch, 1960; 1963; Deutsch und Deutsch, 1973). Vergleichende Studien, bei denen gesüßtes Wasser als experimenteller Reiz verwendet wurde, zeigen jedoch, daß das Selbstreizverhalten eher mit anreiz- als mit deprivationsmotivierten Verhaltenweisen vergleichbar zu sein scheint (Gibson, Reid, Sakai und Porter, 1965). Darüber hinaus unterliegt auch dem Selbstreizverhalten eine gewisse Periodizität, da sich Versuchsobjekte, denen über mehrere Tage der Zugang zur Stimulation gewährt wird, oft in einem Tag-Nacht-Rhythmus stimulieren (Terman und Terman, 1970).

I.3.5.4.2.4 Beschleunigte Akquisition

Verschiedene Autoren haben berichtet, daß Selbstreizverhalten in einem kontinuierlichen Verstärkungsplan (Olds und Milner, 1954) oder in einer Reiz-Diskriminationsanordnung (Lindholm und Keesey, 1970; Sadowsky, 1969) schneller etabliert wird als bei Verwendung konventioneller "Verstärker". Gegen diese Aussagen spricht die empirische Evidenz anderer Experimente, in denen gezeigt wurde, daß die schnelle Akquisition unter einem kontinuierlichen Verstärkungsplan lediglich einen Artefakt der Trainings- und/oder Deprivationsbedingungen darstellt (Gibson, Reid, Sakai und Porter, 1965; Panksepp und Trowill, 1967). Auch für die Reiz-Diskriminationsanordnung liegen Daten vor, die darauf hinweisen, daß das operante Verhalten unter elektrischer Hirnstimulation nicht schneller erlernt wird als bei Verwendung konventioneller "Verstärker" (Kling und Berkley,

1968; Kling und Matsumiya, 1962; Terman und Kling, 1968).

I.3.5.4.2.5 Geringere Leistungen unter partiellen Verstärkungsplänen

Eine Reihe von experimentellen Ergebnissen legt die Vermutung nahe, daß Selbstreizverhalten unter partiellen Verstärkungsplänen - im Vergleich zum Verhalten unter der Kontrolle konventioneller "Verstärker" - zu geringeren Leistungen führt (Brady und Conrad, 1960; Brodie, Moreno, Malis und Boren, 1960; Elder, Montgomery und Rye, 1965; Keesey und Golstein, 1968; Sidman, Brady, Boren, Conrad und Schulman, 1955). Dieses Defizit ist jedoch nicht persistent, sondern läßt sich durch eine Reihe experimenteller Variationen, wie anatomischer Stimulationsort (Brodie, Moreno, Malis und Boren, 1960), raum-zeitliche Beziehung zwischen operanter Reaktion und Applikation des elektrischen Reizes (McIntire und Wright, 1965), Anzahl der Strompulse pro Applikation (Brown und Trowill, 1970) und Größe des Übergangs vom kontinuierlichen zum partiellen Verstärkungsplan (Elder, Montgomery und Rye, 1965; Huston, 1968), modifizieren.

Die vorangegangenen Darlegungen haben gezeigt, daß das Selbstreizverhalten - im Sinne der Skinner'schen Terminologie - als operantes Verhalten aufgefaßt werden kann, das durch kontingente Applikation eines elektrischen Stromes in das Hirngewebe in seiner Intensität verstärkt werden kann. Eine Generalisierung der mit dem Selbstreizparadigma gewonnenen Ergebnisse bedarf jedoch einiger Vorsicht, da durch die Applikation des elektrischen Stromes auch eine Reihe neurobiologischer und -physiologischer Funktionen betroffen zu sein scheinen. Insbesondere kann der Vergleich mit Ergebnissen, die unter Verwendung konventioneller experimenteller Reize gewonnen wurden, nur mit Abstrichen erfolgen, da zwischen den verschie-

denen "Verstärkerklassen" oft verhaltensmäßige Unterschiede liegen. Bevor auf eine weitere Limitierung der Interpretation der aus dem Selbstreizverhalten extrahierten abhängigen Variablen eingegangen wird, soll zunächst eine Darstellung der in der vorliegenden Arbeit beeinflußten Hirnsysteme sowie eine generelle Beschreibung dieser Beeinflussung erfolgen.

I.4 Die Hirnsysteme

Sucht man nach funktionalen Beziehungen zwischen Hirnsystemen und Verhaltensvariablen, so kann man zunächst zwei Strategien unterscheiden: (1) Man hält ein Hirnsystem (z.B. den lateralen Hypothalamus) konstant und untersucht, wie sich verschiedene Interventionen in diesem System auf das Verhalten (z.B. Nahrungsaufnahme, Sexualverhalten, Temperaturregulation) auswirken oder (2) man hält ein Verhalten konstant (z.B. elektrische Selbststimulation) und untersucht, wie es sich durch die Beeinflussung verschiedener Hirnsysteme (z.B. lateraler Hypothalamus, Substantia Nigra, Area praeoptica) verändert. Die in der vorliegenden Arbeit subsumierten Experimente sind der zweiten Kategorie zuzuordnen.

Soll SS nach der Beeinflussung verschiedener Hirnsysteme untersucht werden, so muß zunächst entschieden werden, in welcher Art die Beeinflussung erfolgen soll, damit die Ergebnisse zu validen Aussagen führen können. Entscheidet man sich z.B. für die intracraniale Applikation von Amphetamin in den Ventriculus tertius und stellt daraufhin eine Steigerung der Intensität von LH-SS fest, so kann man folgern, daß Amphetamin die "Verstärkungsqualitäten" der lateral-hypothalamischen Stimulation fördert. Diese Aussage ist jedoch nicht unbedingt valide, da das Amphetamin z.B. eine allgemeine Steigerung der Motorik bewirkt haben könnte, die zu einer höheren Emission der operanten Reaktion geführt hat, ohne daß der "Verstärkungsmechanis-

mus" selbst betroffen war. Eine alternative Vorgehensweise besteht darin, verschiedene Hirnstrukturen neurochirurgisch und/oder neuropharmakologisch zu eliminieren und dann zu überprüfen, ob das operante Verhalten noch auftritt oder nicht. Tritt das entsprechende Verhalten in irgendeinem Intensitätsgrad noch auf, so kann gefolgert werden, daß die Intaktheit der zerstörten Struktur keine notwendige Bedingung für das "Wirken des Verstärkungsmechanismus" darstellt. Tritt das betrachtete Verhalten nicht mehr auf, so kann diese Schlußfolgerung nicht getroffen werden, da die Intervention wiederum unspezifische Einflüsse auf die Wahrnehmung und/oder Motorik gehabt haben könnte, ohne den "Verstärkungsmechanismus" per se zu betreffen (Huston, 1977; 1978).

Die Ableitung der in der vorliegenden Arbeit beeinflußten Hirnsysteme erfolgte aufgrund empirischer Befunde, bei denen die Ergebnisse der Eliminationsexperimente von Huston und Mitarbeitern richtungsweisend waren.

I.4.1 Die Eliminationsexperimente von Huston: die Suche nach dem (den) neuronalen Substrat(en) der Verstärkung

Ausgangspunkt der ersten Eliminationsexperimente von Huston war die Frage, ob das Telencephalon eine notwendige Struktur für die operante Konditionierung von Verhalten darstellt. Zur Überprüfung dieser Fragestellung wurde mit einer neurochirurgischen Aspirationstechnik die Mehrzahl aller telencephalen Strukturen bei Ratten entfernt (Huston und Borbély, 1973; 1974). Da in diesem Präparat der Thalamus die phylogenetisch am höchsten entwickelte Reststruktur war, wurden die so lädierten Tiere als "thalamische" Präparate bezeichnet. Diese Namensgebung war aus anatomischer Sicht nicht zutreffend, da trotz der Entfernung des Neocortex, des Hippocampus, des

Corpus Amygdaloideum und der Area septi eine weitere telencephale Struktur, die Area praeoptica, aus methodischen Gründen größtenteils intakt geblieben war (Huston, persönliche Mitteilung). In diesen Präparaten konnten operante Kopf- und Beinbewegungen durch kontingente Applikation von lateral-hypothalamischer Stimulation konditioniert werden, woraus die Autoren schlossen, daß das Telencephalon keine "kritische", d.h. notwendige, Struktur für operantes Konditionieren darstellt. Unter Verwendung des Paradigmas der elektrischen Selbststimulation versuchte Huston dann die notwendigen Strukturen zur Aufrechterhaltung von "Verstärkung" weiter einzugrenzen, um so ein neuronales Substrat zu definieren, das dem "Verstärkungsmechanismus" unterliegt. Dabei sei darauf hingewiesen, daß sich die theoretische Ausrichtung auf der Verhaltensebene im folgenden auf "Verstärkung" an sich und nicht mehr auf operante Konditionierung bezieht. In zwei Folgearbeiten (Huston und Ornstein, 1976; Ornstein und Huston, 1975) wurde zunächst die Substantia Nigra neurochirurgisch und neurochemisch zerstört. Da auch nach diesen Läsionen Selbstreizverhalten weiterhin auftrat, wurde die von Wise (1978) propagierte Dopamin-Hypothese in Frage gestellt. Weitere Aussagen über die Organisation des neuronalen Substrates der "Verstärkung" wurden durch eine neurochirurgische Technik erzielt, bei der eine unilaterale Elimination des Telencephalons mit verschiedenen Transsektionen kombiniert wurde. Die unilaterale Entfernung des Telencephalons, gepaart mit einer saggitalen Transsektion in der Medianebene vom Genu Corpus Callosi bis zur Decussatio pedunculi Cerebelli superiores erbrachte das Ergebnis, daß LH-SS durch ipsilateral zur Stimulationselektrode gelegene Strukturen bis zur Höhe der Kreuzung der oberen Kleinhirnstiele lateralisiert moduliert werden kann (Mueller, Huston und Pritzel, 1981). Aus einem weiteren Experiment, bei dem eine unilaterale Detelencephalisierung mit einer ipsilateral zur detelencephalisierten Seite gelege-

nen transversalen präcolliculären Transsektion kombiniert wurde, konnte gefolgert werden, daß die im vorangegangenen Experiment nachgewiesene ipsilaterale Organisation ab der Ebene der Lamina quadrigemina keine notwendige Bedingung für die Modulation von LH-SS mehr darstellt (Huston, Ornstein und Lehner, 1982). Diese Aussage wurde in einem Experiment von Huston, Grimm und Ornstein (1984) durch ein Ergebnis präzisiert, dessen Aussage lautete, daß eine Modulation von Selbstreizverhalten für elektrische Stimulation in der Nähe der Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus durch kontralateral zur Stimulationselektrode gelegene Hirnstrukturen moduliert werden kann. Wie durch das Experiment von Pritzel, Huston und Buscher (1983) nachgewiesen wurde, stellt das kontralateral zur Stimulationselektrode gelegene Telencephalon keine notwendige Bedingung für eine kontralaterale Modulation von LH-SS dar. Zuammenfassend können die Ergebnisse dieser Untersuchungen dahingehend interpretiert werden, daß das Telencephalon keine notwendige Bedingung für ein Wirken des "Verstärkungsmechanismus" darstellt, und daß es hauptsächlich descendierende Faserzüge sind, die an der Modulation von "Verstärkung" beteiligt sind. Für diese descendierenden Faserzüge gilt überdies, daß im Zusammenhang mit LH-SS die ipsilateral absteigenden Bahnen ab der Ebene der Lamina quadrigemina keine notwendige Bedingung für "Verstärkung" mehr darstellen (Huston, 1982).

Die Kernaussage dieser Experimente, die nicht notwendige Beteiligung des Telencephalons an der Modulation von "Verstärkung", wurde in einer Serie weiterer Untersuchungen - unter Verwendung eines inhibitorischen Vermeidungsparadigmas - weiter erhärtet (Huston und Tomaz, 1986). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß eine im intakten Zustand erlernte inhibitorische Vermeidungsaufgabe im detelencephalisierten Zustand modifiziert werden kann (Huston, Joosten und Tomaz, 1986), und daß beim Erlernen einer inhibitorischen Vermei-

dungsaufgabe sowohl im intakten als auch im detelencephalisierten Tier die gleichen subcorticalen Mechanismen beteiligt zu sein scheinen (Tomaz und Huston, 1986).

Die Ergebnisse dieser Arbeiten liefern für weitere Experimente den Ausgangspunkt, die rostrale diencephal-telencephale Kontaktzone (Area präoptica) als obere Grenze eines Systems anzusehen, das LH-SS moduliert. Für eine caudale Begrenzung eines solchen Substrates scheint das trigeminale System eine wichtige Rolle zu spielen, da in einer Reihe von Experimenten nachgewiesen wurde, daß die Konditionierung vertikaler Augenbewegungen durch kontingente hypothalamische Stimulation nach einer Transsektion des Hirnstammes vom Rest des Hirns noch möglich war, wenn die Durchtrennung unmittelbar rostral zum mesencephalen Trigeminuskern lag (Ikegami, Nishioka und Kawamura, 1977; Shlaer und Myers, 1972; Zernicki, Michalski, Radil-Weiss und Kaczkowska, 1978). Als Folge dieser Befunde sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob und in welcher Weise die Area präoptica, die an der oberen Grenze dieses Systems liegt, und der Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus, der an der unteren Begrenzung aufzufinden ist, einen Einfluß auf LH-SS nehmen.

Zur Begründung der Auswahl gerade dieser beiden Strukturen sollen diese Gebiete im folgenden unter morphologischen und funktionalen Gesichtspunkten ausführlicher dargestellt werden.

I.4.2 Morphologie und funktionale Bedeutung der Area praeoptica und des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus

I.4.2.1 Die Area präoptica (POA)

Die POA ist ein kleines Gebiet des basalen Vorderhirns (Divac, 1975), das in seiner rostro-caudalen Ausdehnung bei der Ratte eine Strecke von weniger als 1.5mm einnimmt (Swanson,

1976). Sie liegt im Übergangsgebiet zwischen dem basalen Tel- und Diencephalon. Ontogenetisch entsteht sie aus dem Material des Telencephalons (Wright, 1950). Da sie morphologisch keine Unterschiede zum rostralen Hypothalamus aufweist, wurde vorgeschlagen, sie als Derivat des Hypothalamus zu betrachten, das sich caudal und ventral zur Lamina terminalis und zur Commissura anterior (CA) erstreckt (Kuhlenbeck, 1954).

I.4.2.1.1 Morphologie der POA

Morphologisch läßt sich die POA in 4 Bereiche einteilen: die Area präoptica, pars lateralis (LPOA), die Area präoptica, pars medialis (MPOA), die Substantia innominata (SI) und den Nucleus präopticus magnocellularis (NPm; Gurdijan, 1927; Rioch, 1931).

I.4.2.1.1.1 Die Area präoptica, pars lateralis

Die LPOA enthält Ursprungsneurone mittlerer Größe, die zwischen den Fasern der dorsomedialen Komponente des Fasciculus medialis telencephalicus (MFB; Millhouse, 1969; Nieuwenhuys, Geeraedts und Veening, 1982; Sakumoto, Tohyama, Saitoh, Komoto, Kinugasa, Tanizawa, Kurachi und Shimizu, 1978; Shiosaka, Tohyama, Takagi, Takahashi, Saitoh, Sakumoto, Nakagawa und Shimizu, 1980; Takagi, Shiosaka, Tohyama, Senba und Sakanawa, 1980; Veening, Swanson, Cowan, Nieuwenhuys und Geeraedts, 1982) verstreut sind. Caudal geht die LPOA in die Area hypothalamica, pars lateralis (LHA) über. Dorsal wird sie durch ein dünnes Band zellfreien Gebietes vom Binnenkern der Stria terminalis abgetrennt. Die postero-ventrale Ausdehnung dieses Interstitialkerns nimmt dorsale Teile der Übergangszone zwischen der Area präoptica, pars medialis (MPOA) und der LPOA ein (Gurdjian, 1927; Swanson, 1976).

I.4.2.1.1.2 Die Area präoptica, pars medialis

Die MPOA weist dicht-gepackte Ursprungsneurone geringerer Größe und relativ wenig durchziehende Fasern auf. Dorsal wird sie durch die Commissura anterior und ventral durch das Chiasma opticum begrenzt. Ihre caudale Ausdehnung liegt dorsal zur Area hypothalamica, pars anterioris (AHA), und ihr rostrales Ende vereinigt sich mit dem Nucleus interstitialis striae terminalis. Innerhalb der MPOA kann man in Nähe des Ventriculus tertius eine Zona periventricularis und innerhalb der Lamina terminalis einen Nucleus präopticus medianus beschreiben (Gurdjian, 1927; Swanson, 1976).

I.4.2.1.1.3 Die Substantia innominata

Die Substantia innominata (SI) besteht aus Ursprungsneuronen mittlerer Größe, die weit verstreut rostral und dorsolateral zur LPOA und zur LHA liegen. Rostral liegt die SI unmittelbar ventral zur CA, und caudal erstreckt sie sich in der Länge des Nucleus centralis amygdaloideus. In ihrer rostro-caudalen Ausdehnung bildet sie die ventrale Begrenzung des Globus Pallidus (GP; Swanson, 1976). Aus zytologischen Gründen wurden jene Zellen der SI, die doppelt so groß sind wie die des GP und die mindestens fünfmal so groß sind wie die Ursprungsneurone des Putamens, als Zellen des Nucleus basalis von Meynert (NBM) definiert (Jones, Burton, Saper und Swanson, 1976). Dieser Nucleus ist bei Menschen, Primaten und Katzen wohldefiniert (Divac, 1975; Johnston, McKinney und Coyle, 1979; Kievit und Kuypers, 1975; Mayo, Dubois, Ploska, Javoi-Agid, Agid, LeMoal und Simon, 1984; Mesulam und Mufson, 1984; Mesulam, Mufson, Wainer und Levey, 1983), ist aber bei der Ratte weit weniger gut aufzufinden (Jones, Burton, Saper und Swanson, 1976; Wenk, Bigl und Meyer, 1980), da die Ursprungsneurone

der SI bei der Ratte nur wenige Zellanhäufungen bilden (Wenk, Bigl und Meyer, 1980). Dies führt dazu, daß einige NBM-Neurone aufgrund ihrer zytologischen Definition (Jones, Burton, Saper und Swanson, 1976) bei der Ratte auch im Putamen und im Nucleus entopeduncularis aufzufinden sind (Divac, 1975).

I.4.2.1.1.4 Der Nucleus präopticus magnocellularis

Der Nucleus präopticus magnocellularis (NPm), der von Gurdjian (1927) auch als "Nucleus interstitialis septo-hypothalamicus" bezeichnet wurde, besteht aus größeren Ursprungsneuronen. Er liegt lateral zum Binnenkern des diagonalen Bandes von Broca und dorsal zum Tuberculum olfactorium. Dorsomedial wird er durch die LPOA, dorsal durch die SI und rostral durch die Area amygdaloidea begrenzt (Gurdjian, 1927; Swanson, 1976). Neben den Perikarya principales findet man im NPm auch Zellen, die aufgrund der zytologischen Definition von Jones, Burton, Saper und Swanson (1976) zum NBM zu zählen sind (Wenk, Bigl und Meyer, 1980). Durchziehende Fasern des NPm bestehen aus der ventrolateralen Komponente des MFB (Millhouse, 1969; Nieuwenhuys, Geeraedts und Veening, 1982; Sakumoto, Tohyama, Saitoh, Komoto, Kinugasa, Tanizawa, Kurachi und Shimizu, 1978; Shiosaka, Tohyama, Takagi, Takahashi, Saitoh, Sakumoto, Nakagawa und Shimizu, 1980; Takagi, Shiosaka, Tohyama, Senba und Sakanawa, 1980; Veening, Swanson, Cowan, Nieuwenhuys und Geeraedts, 1982).

I.4.2.1.2 Verbindungen der POA

Die Beschreibung der afferenten und efferenten Verbindungen der POA soll im Rahmen dieser Arbeit nur exemplarisch erfolgen. Diese Reduktion der Information wird durch das primäre Interesse an anatomischen Verbindungen zu Kerngebieten begründet, die

- ebenso wie die POA - zu einem bestimmten Verhalten in funktionaler Beziehung stehen. Bei der Darstellung der Konnektiven wird auf Ergebnisse der Degenerations-, Autoradiographie- und Meerrettichperoxidase-Methodik zurückgegriffen, ohne daß eine explizite Unterscheidung getroffen wird.

I.4.2.1.2.1 Efferente Verbindungen der POA

I.4.2.1.2.1.1 Efferente Verbindungen der LPOA

Die efferenten Projektionen der LPOA lassen sich grob in 3 Anteile untergliedern: Die erste Projektion descendiert ipsilateral durch die LHA im MFB. Ihre Terminalgebiete sind unter anderem die Area hypothalamica, pars lateralis (Kita und Oomura, 1982; Valverde, 1963; Veening, Swanson, Cowan, Nieuwenhuys und Geeraedts, 1982), die Area hypothalamica, pars posterioris (Swanson, 1976), die Area supramamillaria (Swanson, 1976), die Area tegmentalis ventralis (Meibach und Siegel, 1977; Saper, Swanson und Cowan, 1979; Swanson, 1976), der Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (Brudzynski und Mogenson, 1985; Mogenson und Nielsen, 1983; Mogenson, Swanson und Wu, 1985; Swanson, 1976; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984), die Substantia nigra, pars reticulata (Swanson, 1976), das Griseum centrale mesencephali (Morrell, Greenberger und Pfaff, 1981) und der Locus coeruleus (Swanson, 1976).

Die zweite Projektion descendiert ipsilateral in der Stria medullaris zum Nucleus habenulae, pars lateralis (Cragg, 1961; Swanson, 1976; Valverde, 1963). Dabei werden über die Commissura habenularum auch kontralaterale Gebiete des Epithalamus erreicht (Cragg, 1961; Swanson, 1976).

Die dritte Projektion ascendiert ipsilateral zum Binnenkern

des diagonalen Bandes von Broca (Swanson, 1976), zur Area septi (Swanson, 1976; Valverde, 1965) sowie zum präfrontalen und parietalen Neocortex (Divac, 1975; Johnston, McKinney und Coyle, 1979; Raisman, 1966; Sofroniew, Pearson, Eckenstein, Cuello und Powell, 1983).

I.4.2.1.2.1.2 Efferente Verbindungen der MPOA

Die efferenten Verbindungen der MPOA sind weit weniger ausgeprägt als die der LPOA, obwohl ihre Terminalgebiete denen der LPOA sehr ähnlich sind. Die Terminalgebiete ihrer Projektionen lassen sich anhand der zuführenden Fasersysteme beschreiben:

Die MPOA projiziert unter anderem zum Nucleus interstitialis striae terminalis (Conrad und Pfaff, 1976a) und über die Stria terminalis ascendierend zum Nucleus medialis amygdaloideus (Barry, Dubois und Carette, 1974; Barry, Dubois und Poulain, 1973, Conrad und Pfaff, 1976a; Wolf und Sutin, 1966). Diese Projektion ist bilateral mit einem schwächeren kontralateralen Ast. Über den MFB projiziert die MPOA ascendierend zum Binnenkern des diagonalen Bandes von Broca (Conrad und Pfaff, 1976a; Swanson, 1976), zur SI (Conrad und Pfaff, 1976a; Mizuno, Clemente und Sauerland, 1969; Valverde, 1965) und zur lateralen Area septi (Conrad und Pfaff, 1976a; Mizuno, Clemente und Sauerland, 1969; Raisman, 1966; Valverde, 1965).

Descendierend projiziert die MPOA ipsi- und contralateral über die Stria medullaris zum Nucleus habenulae, pars lateralis (Barry, Dubois und Carette, 1974; Barry, Dubois und Poulain, 1973; Conrad und Pfaff, 1976a; Mizuno, Clemente und Sauerland, 1969; Rioch, 1931; Swanson, 1976; Wolf und Sutin, 1966) und über den MFB zur Area hypothalamica, pars lateralis (Barry, Dubois und Carette, 1974; Barry, Dubois und Poulain, 1973;

Millhouse, 1969), zum Nucleus arcuatus (Conrad und Pfaff, 1976 a; Swanson, 1976), zur Eminentia mediana (Barry, Dubois und Carette, 1974; Barry, Dubois und Poulain, 1973; Conrad und Pfaff, 1976a; Swanson, 1976), zur Area prämammillaria (Conrad und Pfaff, 1976a; Mizuno, Clemente und Sauerland, 1969; Wolf und Sutin, 1966), zur Area tegmentalis ventralis (Chi und Flynn, 1971; Conrad und Pfaff, 1976a; Mizuno, Clemente und Sauerland, 1969; Wolf und Sutin, 1966), zur Substantia nigra (Conrad und Pfaff, 1976a), zum Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (Conrad und Pfaff, 1976a) und zum Nucleus raphé dorsalis (Conrad und Pfaff, 1976a).

I.4.2.1.2.1.3 Efferente Verbindungen der SI

Die SI projiziert unter anderem zu den Basalganglien (Carpenter, 1984; Mogenson und Nielsen, 1983; Mogenson, Swanson und Wu, 1983; 1985; Sutin und McBride, 1979; Swanson, 1976; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984), zum frontalen Cortex (Johnston, McKinney und Coyle, 1979; Kievit und Kuypers, 1975; Lehman, Nagy, Atmadja und Fibiger, 1980; Mayo, Dubois, Ploska, Javoy-Agid, Agid, LeMoal und Simon, 1984, Mesulam, Mufson, Wainer und Levey, 1983; Sofroniew und Pearson, 1985; Sofroniew, Pearson, Eckenstein, Cuello und Powell, 1983; Wenk, Bigl und Meyer, 1980) und zum Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (Mogenson, Swanson und Wu, 1985; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984).

I.4.2.1.2.1.4 Efferente Verbindungen des NPm

Die Efferenzen des NPm sind im Groben identisch mit denen der LPOA (Gurdjian, 1927; Swanson, 1976). Darüber hinaus konnten Fasern des NPm nachgewiesen werden, die in der Stria medullaris zum Epithalamus ziehen, dort in der Commissura habenularum

kreuzen und im kontralateralen NPm enden (Price und Powell, 1970).

I.4.2.1.2.2 Afferente Verbindungen der POA

I.4.2.1.2.2.1 Afferente Verbindungen der LPOA

Die Afferenzen der LPOA sind in der Regel bilateral angelegt und stammen unter anderem vom Nucleus medialis-dorsalis thalami (Nauta, 1962), vom Nucleus accumbens (Conrad und Pfaff, 1976c; Mogenson, Swanson und Wu, 1985; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984), von der Area septi, pars lateralis (Kita und Oomura, 1982; Meibach und Siegel, 1977), von der MPOA (Kita und Oomura, 1982), von der LHA (Berk und Finkelstein, 1981; Conrad und Pfaff, 1976b; Kita und Oomura, 1982; Saper, Swanson und Cowan, 1979), von der Area tegmentalis ventralis (Beckstead, Domesic und Nauta, 1979), vom Griseum centrale mesencephali (Kita und Oomura, 1982), vom Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (Edwards und DeOlmos, 1976) und vom Locus coeruleus (Kita und Oomura, 1982).

I.4.2.1.2.2.2 Afferente Verbindungen der MPOA

Die Afferenzen der MPOA sind wie die der LPOA bilateral angelegt und stammen unter anderem von der Area septi, pars lateralis (Berk und Finkelstein, 1981; Meibach und Siegel, 1977; Swanson und Cowan, 1979), vom Nucleus medialis-dorsalis thalami (Berk und Finkelstein, 1981; Krettec und Price, 1978), vom Subiculum (Berk und Finkelstein, 1981; Krettec und Price, 1978), vom Nucleus habenulae, pars lateralis (Berk und Finkelstein, 1981; Herkenham und Nauta, 1979), von der Area tegmentalis dorsolateralis (Briggs und Kaelber, 1971), vom Nucleus parabrachialis, pars lateralis (Berk und Finkelstein, 1981; Nogren, 1976;

Saper und Loewy, 1982), vom Locus coeruleus (Berk und Finkelstein, 1981; Sakumoto, Tohyama, Saitoh, Kimoto, Kinugasa, Tanizawa, Kurachi und Shimizu, 1978; Takagi, Shiosaka, Tohyama, Senba und Sakanawa, 1980) und vom Nucleus tractus solitarius (Day, Blessing und Willoughby, 1980; Sakumoto, Tohyama, Saitoh, Kimoto, Kinugasa, Tanizawa, Kurachi und Shimizu, 1978).

I.4.2.1.3 Neuromodulatoren der POA

An Neuromodulatoren wurden in der POA sowohl Adrenalin (Swanson und Hartman, 1975), Dopamin (Ungerstedt, 1971; Lindvall, Björklund und Divac, 1978), Noradrenalin (Fuxe, 1965; Lindvall, Björklund und Divac, 1978) als auch Acethylcholin (Jacobowitz und Palkovits, 1974; Mesulam, Mufson, Wainer und Levey, 1983) nachgewiesen. Die LPOA und MPOA besitzen darüber hinaus Osmo- und Corticosteroidrezeptoren (Blass und Epstein, 1971; Malmo und Mundl, 1975; Barry, Dubois und Carette, 1974; Barry, Dubois und Poulain, 1973). Die SI scheint darüber hinaus für Substanz P empfänglich zu sein (Ljungdahl, Hökfeld und Nielsson, 1978; Kafezopoulos, Holzhäuer und Huston, 1986).

I.4.2.1.4 Funktionale Beziehungen der POA

Die POA wurde funktional mit vielen Mechanismen in Verbindung gebracht, die dem Überleben der Art und des Individuums dienen. Die LPOA und die MPOA weisen funktionale Beziehungen zur Thermoregulation (Boulant, 1980; Nagel und Satinoff, 1980; Wagener, 1973), zum Trinkverhalten (Blass und Epstein, 1971; Malmo und Mundl, 1975) und zum Schlaf (Roberts und Robinson, 1969; Hernandez-Péon und Chavez-Ibarra, 1963) auf. Besonders ausgeprägt ist die Beteiligung am Sexualverhalten (Malsbury, Pfaff und Malsbury, 1980; Pfaff, 1978; 1981; Yamanouchi und Arai, 1977) und der damit in Verbindung stehenden Verhaltens-

weisen, wie etwa Nestbau (Fleming, Miceli und Moretto, 1983; Jacobson, Terkel, Gorski und Sawyer, 1980) und Verteidigungsaggression (Chi und Flynn, 1971; Hess und Brugger, 1943; Siegel und Edinger, 1982). Im Zusammenhang mit den eher synthetischen Konstrukten von Aufmerksamkeit und Lernen konnte eine Beteiligung der POA bei "klassisch" (Linseman und Olds, 1973) und "operant" (Boyd und Celso, 1970; Boyd und Gardner, 1967; Muñoz, Keller und Huston, 1985; Nassif, Cardo, Libersat und Velley, 1985; Wagener, 1973) erworbenen Fähigkeiten nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde für die LPOA eine direkte Beziehung zur spontanen Lokomotion (Mogenson, Swanson und Wu, 1983; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984) sichergestellt. Die Substantia innominata scheint vordringlich bei Gedächtnis- und lokomotorischen Prozessen beteiligt zu sein. So wurde in Humanstudien eine hohe Korrelation zwischen den psychopathologischen Krankheitsbildern des Alzheimer- (Ahrendt, Bigl, Ahrendt und Tennstedt, 1983; Bowen, Smith, White und Davison, 1976; Candy, Perry, Perry, Irving, Blessed, Fairbairn und Tomlinson, 1983; Coyle, Price und DeLong, 1983; Davies und Maloney, 1976; Pearson, Sofroniew, Cuello, Powell, Eckenstein, Esiri und Wilcock, 1983; Perry, Perry, Blessed und Tomlinson, 1977; Terry und Katzman, 1983, Whitehouse, Price, Struble, Clark, Coyle und Delong, 1982), Korsakoff- (Arendt, Bigl, Arendt und Tennstedt) und Pick-Typs (Yates, Simpson, Maloney und Gordon, 1980) festgestellt. Die Pathologie der Motorik umfaßt im Humanbereich die Paralysis agitans (Arendt, Bigl, Arendt und Tennstedt, 1983; Nakano und Hirano, 1982), sogenannte supranucleare Paresen (Tagliavini, Pilleri, Bouras und Constantinidis, 1984) und Lähmungen aus dem virösen Krankheitsbild von Guam (Nakano und Hirano, 1982). In tierexperimentellen Untersuchungen zeigen sich nach Zerstörungen der Substantia innominata Beeinträchtigungen von gelerntem Verhalten (Dubois, Mayo, Agid, LeMoal und Simon, 1985; Dunnett, Whishaw, Jones und Bunch, 1987;

Fibiger, Murray und Phillips, 1983; Flicker, Dean, Watkins, Fisher und Bartus, 1983), insbesondere bei passiven Vermeidungsaufgaben (Friedman, Lehrer und Kuster, 1983; LoConte, Bartolini, Casamenti, Marconcini-Pepeu und Pepeu, 1982; Miyamoto, Shintani, Nagaoka und Nakagawa, 1985) und aktiven (LoConte, Bartolini, Casamenti, Marconcini-Pepeu und Pepeu, 1982; Miyamoto, Shintani, Nagaoka und Nakagawa; 1985), aber auch bei Diskriminationsaufgaben (Salamone, Beart, Alpert und Iversen, 1984; Whishaw, O'Connor und Dunnet, 1985) und beim appetitiven Verhalten (Whishaw, O'Connor und Dunnett, 1985).

Weiterführende Studien haben gezeigt, daß nicht unbedingt eine lokale Läsion der SI vorliegen muß, sondern daß eine unspezifische Läsion der SI-Neurone durch eine transneuronale Degeneration erfolgen kann (Sofroniew und Pearson, 1985; Sofroniew, Pearson, Eckenstein, Cuello und Powell, 1983).

I.4.2.2 Der Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (PPN)

Die anatomische Beschreibung des PPN wurde erst seit seiner Definition im menschlichen Gehirn (Olzewski und Baxter, 1954) einheitlich. Tatsächlich wurde er bereits 1923 von Castaldi bei Meerschweinchen als "nucleo laterale profondo del mesencefalo" beschrieben. Als solcher wurde er bei Hunden und Katzen (Brown, 1943) sowie bei Nagern (Gillilan, 1943) als Teil des "deep mesencephalic gray" klassifiziert. 1946 beschrieben Woodburne, Crosby und McCotter den Nucleus mesencephalicus profundus, pars lateralis als Terminalgebiet der Basalganglien. 1951 wiesen Crosby und Woodburne diesen Kern als efferentes Gebiet der Area hypothalamica, pars lateralis et medialis sowie der Substantia innominata nach. Berman (1968) bezeichnet den Nucleus mesencephalicus profundus, pars lateralis als pars dorsolateralis seines "central tegmental field". In der neueren Literatur wird der PPN auf 3 Arten klassifiziert:

(1) anatomisch als Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (Olzewski und Baxter, 1954),

(2) physiologisch als "mesencephalic locomotor region" (Mori, Shik und Yagodnitsyn, 1977; Shik, Severin und Orlovsky, 1966) und

(3) biochemisch als Ch5 (Mesulam, Mufson, Wainer und Levey, 1983).

I.4.2.2.1 Morphologie des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus

Der PPN besteht aus mittleren und größeren Ursprungszellen, die im Bereich der Decussatio pedunculi cerebelli superiores (Brachium Conjunctivum) verstreut sind (Olzewski und Baxter, 1954). Man unterscheidet eine Pars compacta, die den dorsolateralen Teil der caudalen Hälfte des Kerns einnimmt, und eine Pars dissipata, die den Rest des Nucleus bildet (Moon Edley und Graybiel, 1980, 1983; Newman, 1985; Olzewski und Baxter, 1954; Rye, Lee, Ronnett und Wainer, 1984; Sugimoto und Hattori, 1984). Rostral wird der PPN durch die Regio Nucleus Nervus occulomotorius und caudal durch den Nucleus parabrachialis begrenzt. Die dorsale Abgrenzung erfolgt rostral durch die tieferen Schichten (Layer 1 und 2) des Colliculus superior, medial durch die lateralen Anteile des Griseum centrale mesencephali sowie durch den Fasciculus longitudinalis medialis und caudal durch den Nucleus cuneiformis tegmenti und durch den Colliculus inferior sowie durch den Nucleus cuneiformis mesencephali. In seiner rostrocaudalen Ausdehnung liegt der PPN ventrolateral zur Area retro-rubralis (Olzewski und Baxter, 1954; Newman, 1985; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984).

I.4.2.2.2 Verbindungen des PPN

Die Beschreibung der afferenten und efferenten Konnektiven des PPN erfolgt aufgrund von Ergebnissen aus Degenerations-, autoradiographischen, Meerrettichperoxidase-, elektrischen Stimulations- und Einzelzellableitungsstudien, ohne daß eine explizite Unterscheidung getroffen wird.

I.4.2.2.2.1 Efferente Verbindungen des PPN

Die efferenten Verbindungen des PPN lassen sich in 3 Gruppen einteilen: Zwei Projektionen verlaufen ascendierend gekreuzt und ungekreuzt (1) zu Anteilen der Basalganglien und (2) zu diencephalen Gebieten, die nicht unmittelbar zu den Basalganglien zu zählen sind. Eine Projektion (3) descendiert gekreuzt zur pontinen Formatio reticularis und zum medioventralen Quadranten der Medulla spinalis.

Der erste Ausgang des PPN erreicht seine Terminalgebiete in der Substantia nigra (Carpenter, 1984; Carpenter, Carleton, Keller und Conte, 1981; Moon Edley und Graybiel, 1980, 1983; Saper und Loewy, 1982), dem Nucleus entopeduncularis (mediales Pallidumglied bei der Ratte; Carpenter, 1984; Carpenter, Carleton, Keller und Conte, 1981; DeVito, Anderson und Walsh, 1980; Moon Edley und Graybiel, 1980; 1983; Saper und Loewy, 1982) und dem Nucleus subthalamicus (Carpenter, 1984; Carpenter, Carleton, Keller und Conte, 1981; Jackson und Crossman, 1981; Moon Edley und Graybiel, 1983; Nomura, Mizuno und Sugimoto, 1980; Saper und Loewy, 1982) größtenteils über die Ansa lenticularis (H2 Bündel von Forel), wobei ein Teil der Fasern im Feld H von Forel kreuzt.

Die zweite Projektion erreicht den lateralen Hypothalamus

(Kita und Oomura, 1982; Moon Edley und Graybiel, 1983; Morell, Greenberger und Pfaff, 1981), die Area praeoptica (Morell, Greenberger und Pfaff, 1981), den Nucleus habenulae (Morell, Greenberger und Pfaff, 1981) und die intralaminären Kerne des Thalamus (Gracia-Rill, 1986; Moon Edley und Graybiel, 1983; Saper und Loewy, 1982; Sugimoto und Hattatori, 1984) größtenteils über ascendierende Teile des MFB, wobei Decussationen entweder im Feld H von Forel oder in der Commissura supraoptica, pars Meynert erfolgen (Crosby und Woodburne, 1951; Sugimoto und Hattatori, 1984).

Descendierend projiziert der PPN im Tractus reticulo-spinalis zum Nucleus reticularis gigantocellularis (Garcia-Rill, 1986; Garcia-Rill und Skinner, 1985; Garcia-Rill, Skinner, Conrad, Mosley und Campbell, 1986; Garcia-Rill, Skinner, Gilmore und Owings, 1983; Skinner, Garcia-Rill, Conrad und Mosley, 1985) und zum medio-ventralen Quadranten in der Medulla spinalis (Steeves und Jordan, 1984; Steeves und Weinstein, 1984). Dabei kommt es im Bereich des Nucleus reticularis gigantocellularis wahrscheinlich auch zu einer Kopplung zwischen den Efferenzen des PPN und der Ausgangsprojektion des motorischen trigeminalen Systems (Carpenter, 1984; Garcia-Rill, 1986).

I.4.2.2.2.2 Afferente Verbindungen des PPN

Die Afferenzen zum PPN lassen sich nach den zuführenden Fasersystemen gliedern:

Über den descendierenden MFB projiziert der motorische Cortex (Garcia-Rill, Skinner und Gilmore, 1981; Hartman von Monakow, Akert und Künzle, 1979; Kuypers und Lawrence, 1967) sowie der piriforme und entorhinale Cortex (Kelley und Domesick, 1982; Kelley, Domesick und Nauta, 1982) zum PPN. Ebenso

erreichen der Nucleus accumbens (Jones und Mogenson, 1980; Mogenson, Swanson und Wu, 1983; Walaas und Fonnum, 1980), die SI (Conrad und Pfaff, 1976a; Mogenson, Swanson und Wu, 1985; Swanson, 1976; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984; Woodburne, Crosby und McCotter, 1946) und die LHA (Crosby und Woodburne, 1951; Guillery, 1957; Hosoya und Matsushita, 1981; Mogenson, Swanson und Wu, 1985; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984) den PPN, wobei sich für die letzteren Verbindungen eine Projektion unterscheiden läßt, die im Tractus hypothalamo-tegmentalis, pars anterioris und eine, die im Tractus hypothalamo-tegmentalis, pars posterioris verläuft (Crosby und Woodburne, 1951; Veening, Swanson, Cowan, Nieuwenhuys und Geeraedts, 1982). Decussationen dieser Afferenzen erfolgen dabei in der Commissura supraoptica, pars Ganser (Minderhoud, 1967; Palkovitz und Záborzky, 1979) oder in der Commissura von Forel (Crosby und Woodburne, 1951).

Die zweite descendierende Projektion stammt von den nicht-dopaminergen Zellen der Substantia nigra (Beckstead, Domesick und Nauta, 1979; Carpenter, 1984; Garcia-Rill, 1986; Garcia-Rill, Skinner, Jackson und Smith, 1983; Hedreen, 1971; Moon Edley und Graybiel, 1983), vom Nucleus entopeduncularis (Garcia-Rill, 1986; Garcia-Rill, Skinner und Gilmore, 1981; Garcia-Rill, Skinner, Gilmore und Owings, 1983; Parent und DeBellefeuille, 1982) und vom Nucleus subthalamicus (Garcia-Rill, Skinner, Gilmore und Owings, 1983; Jackson und Grossmann, 1981; Moon Edley und Graybiel, 1983). Diese Afferenzen verlaufen in der Ansa lenticularis oder im Tractus mamillo-tegmentalis (Carpenter, 1984; Woodburne, Crosby und McCotter, 1946; Moon Edley und Graybiel, 1983), wobei eine Decussation über das Feld H von Forel oder über die Commissura supramammillaria erfolgen kann. Innerhalb des Mesencephalons erhält der PPN außerdem Afferenzen von der Area tegmentalis ventralis (Dahlstrom und Fuxe, 1964;

Saper, Swanson und Cowan, 1979) und vom Nucleus ruber (Wolf und Sutin, 1966).

I.4.2.2.3 Physiologie des PPN, die Regio mesencephalicus locomotorius (MLR)

Die Definition der MLR ist physiologisch. Ausgangspunkt ist die von Sherrington (1947) beschriebene intercolliculäre Decerebrierungsstarre. Dieses Phänomen erreicht man bei Präparaten, deren Hirnstamm zwischen den Colliculi superiores und inferiores vom Rest des Hirnes abgetrennt wurde. Physiologisch entsteht dadurch eine ungehemmte Förderung der Extensoren durch den Tractus vestibulo-spinalis. Erfolgt die Transsektion etwas weiter rostral, unmittelbar vor den Colluculi superiores, so entwickelt sich keine oder nur eine schwache Enthirnungsstarre. Bereits Sherrington schloß daraus, daß ein relativ kleines Gebiet zwischen den Colliculi superiores und inferiores für die Enthemmung der Stützmotorik verantwortlich sein muß. Verlegt man den Schnitt so, daß er rostral zu den Colliculi superiores und caudal zu den Corpora mammillaria verläuft, so erhält man ein präcolliculäres postmammilläres Präparat, das nicht im akuten, wohl aber im chronischen Zustand der spontanen Lokomotion fähig ist. Ein ähnliches Phänomen erreicht man in einem präcolliculären prämammillären (mesencephalen) Präparat, das jedoch bereits im akuten Zustand spontane Lokomotion zeigen kann (Grillner und Shik, 1973). In diesem mesencephalen Präparat kann Lokomotion induziert werden, indem man eine Region ventral zum Colliculus inferior elektrisch (repetitiv) reizt und den Boden unter dem Tier durch eine Tretmühle in Bewegung versetzt. Bei relativ hohen Reizintensitäten erreicht man dieses Phänomen auch ohne Verwendung der Tretmühle (Shik, Severin und Orlovsky, 1966). Eine Begünstigung dieser Effekte zeigt sich nach intravenöser Gabe von Dihydroxyphenylalaninamid

und/oder 5-Hydroxytryptophan (Grillner und Shik, 1973). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß dieses Phänomen solange auftritt, wie der medio-ventrale Quadrant der Medulla spinalis, d.h. das Terminalgebiet des Tractus vestibulo-spinalis, intakt ist (Steeves und Jordan, 1984; Steeves und Weinstein, 1984). Durch Aufzeichnung derjenigen tegmentalen Reizpunkte, bei deren Reizung man im mesencephalen Präparat Lokomotion auslösen kann, kam man zur Definition der MLR in Katzen (Grillner und Shik, 1973; Mori, Shik und Yagodnitsyn, 1977) und Ratten (Coles, Iles und Nicolopoulos-Stournaras, 1983; Nicolopoulos-Stournaras und Iles, 1984). Eine sorgfältige Aufzeichung dieser Reizpunkte ergab, daß die MLR anatomisch dem Gebiet des PPN entspricht (Brudzynski und Mogenson, 1985; Gracia-Rill, 1983; 1986; Mogenson und Nielsen, 1983; Skinner und Garcia-Rill, 1984).

I.4.2.2.4 Neuromodulatoren des PPN; das Ch5 -Feld

Wie bereits unter I.4.2.2.1 dargestellt, besteht der PPN aus mittleren und größeren Ursprungszellen. Vor allem die mittleren Ursprungszellen scheinen Acethylcholin als Neurotransmitter zu verwenden. Immunohistochemische Untersuchungen, die die Lokalisation von Cholin-acethyl-Transferase im Hirn möglich machen, zeigen eine starke Akkumulation der Antikörper im PPN (Armstrong, Saper, Levey, Wainer und Terry, 1983; Mesulam, Mufson, Wainer und Levey, 1983). In der Nomenklatur von Mesulam et al., 1983, wird der PPN daher auch als Teil des Ch5 bezeichnet. Bereits frühere Untersuchungen (Palkovits und Jacobowitz, 1974) hatten von einer Konzentration cholinerger Neurone in diesem Areal berichtet, das Gebiet jedoch dem Nucleus tegmenti cuneiformis zugeteilt.

Nach der Arbeit von Mesulam et al. (1983) lassen sich im mesencephalen tegmentalen Bereich zwei Subpopulationen (Ch5 und Ch6) cholinerger Neurone differenzieren: Die Ch5-Neurone liegen größtenteils innerhalb der anatomisch definierten Grenzen (Newman, 1985; Olzewski und Baxter, 1954) des PPN. Wesentlich kleinere Anteile des Ch5-Feldes finden sich dorsal im Nucleus tegmenti cuneiformis und in den Nuclei parabrachiales (u.a. Nuclei parabigeminales). Vereinzelt finden sich Ch5-Neurone zwischen den Fasern des Brachium Conjunctivums, des Tractus tegmentalis centralis, des Lemniscus lateralis und des Fasciculus longitudinalis medialis. Am rostralen Ende des Ch5-Feldes streuen einige Zellen lateral zum caudalen Ende der Substantia nigra (Mesulam et al., 1983).

Die Neurone des Ch6-Feldes sind deutlich von denen des Ch5- Feldes abgetrennt und liegen größtenteils im Griseum centrale mesencephali im Bereich des Nucleus tegmentalis laterodorsalis (Mesulam et al., 1983). Über weitere Neuromodulatoren liegen noch keine gesicherten Befunde vor, obwohl es den Anschein hat, daß Substanz P als weiterer Überträgerstoff des PPN in Frage kommt (Vincent, Satoh, Amstrong und Fibiger, 1983).

I.4.2.2.5 Funktionale Beziehungen des PPN

Unter I.4.2.2.3 wurde bereits die wichtige Beziehung des PPN zur Lokomotion dargestellt. Bei der Darstellung der Area präoptica wurde überdies von einer Verbindung zwischen der SI und dem PPN berichtet. Da die Anteile des NBM in der Substantia innominata bei der Alzheimer'schen Krankheit degeneriert sind, wurde von Vincent, Satoh, Amstrong und Fibiger (1983) auch eine Degeneration der PPN-Zellen vermutet, wodurch ein funktionaler Zusammenhang zwischen SI und PPN hergestellt

wäre. Auch Gracia-Rill (1986) diskutiert einen funktionalen Zusammenhang zwischen dem PPN und der Alzheimer'schen und Parkinson'schen Krankheit. In tierexperimentellen Arbeiten konnte Selbstreizverhalten für elektrische Hirnstimulation in der Nähe des PPN nachgewiesen werden (Crow, 1972; Huston, Grimm und Ornstein, 1984; Simon, LeMoal und Cardo, 1975; Wolfle, Mayer, Carder und Liebeskind, 1971), woraus auf eine funktionale Beziehung zwischen dem PPN und dem Erlernen operanter Aufgaben geschlossen werden kann.

I.4.3 Beeinflussung der Hirnsysteme

Zur Beeinflussung postulierter Beziehungen zwischen Hirnsystemen und Verhaltensvariablen werden vielfach die sogenannten Hirnläsionstechniken verwendet. Dazu zählen, neben den neurochirurgischen Abtragungsmethoden (Messerschnitte und Absaugen), auch die Technik der RadioFrequenzläsion (RF) und die intracraniale Applikation von Neurotoxinen (zur detaillierten Aufschlüsselung, siehe Bureš, Burešová und Huston, 1983).

I.4.3.1 Radiofrequenzläsionen

Radiofrequenzläsionen (RF-Läsionen) dienen, wie die elektrolytischen Läsionen, zur Herstellung relativ lokalisierter subcorticaler Gewebezerstörungen. Das Prinzip der 1960 von Aronow eingeführten RF-Methode besteht in der Applikation eines hochfrequenten Wechselstroms (100-500 kHz) zwischen einer aktiven und einer indifferenten Elektrode. Dadurch erzielt man eine Erhitzung des Gewebes (und nicht der Elektroden; Organ, 1976), woraus eine Koagulation der betroffenen Gewebestrukturen resultiert. Charakteristisch für diese Läsionsart ist zum einen die Zerstörung durch Hitze, zum anderen die relativ unspezifische Wirkung auf das betroffene Gewebe. Es können z.B. nicht

selektiv Nervenzellen oder -fortsätze zerstört werden (DiCara, Weaver und Wolf, 1974). Demzufolge kann ein durch die RF-Läsion erzielter Effekt nicht eindeutig den im lädierten Gebiet vorhandenen Neuronen bzw. deren Fortsätzen zugeschrieben werden, da die durch dieses Gebiet hindurchziehenden Fasern ("fibers of passage") ebenso von der Zerstörung betroffen sind. Das Ausmaß der Zerstörung ist u.a. abhängig vom Durchmesser der aktiven Elektrode, ihrer Materialbeschaffenheit, der Größe des abisolierten Bereiches, der Zusammensetzung des unterliegenden Gewebes und von der Frequenz des Wechselstromes sowie seiner Applikationsdauer.

I.4.3.2 Läsionen mit Neurotoxinen

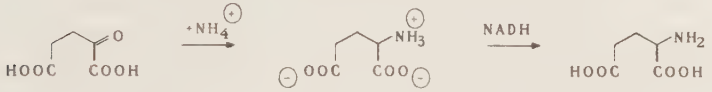
Unter Neurotoxinen versteht man (genuine oder synthetische) chemische Verbindungen, die - mehr oder weniger - spezifisch die Ursprungsneurone des Hirngebietes zerstören, in welches sie appliziert wurden, ohne daß die "fibers of passage" betroffen sind. Generell kann man zwei Kategorien von Neurotoxinen unterscheiden: die spezifischen Neurotoxine, die nur auf Nervenzellen wirken, die einen bestimmten Neuromodulator synthetisieren, (z.B. wirkt 6-Hydroxydopamin hauptsächlich auf catecholaminerge Zellen), und unspezifische Neurotoxine, deren Wirkungsweise nicht von der Art des synthetisierten Neuromodulators der betroffenen Neurone abzuhängen scheint. Unspezifische Neurotoxine kann man immer dann verwenden, wenn überprüft werden soll, ob die in einem bestimmten Areal lokalisierten Neurone in irgendeinem Zusammenhang mit einer untersuchten Funktion stehen.

I.4.3.2.1 Exzitotoxine

Bei den meisten unspezifischen Neurotoxinen handelt es sich um Exzitotoxine. Das sind Wirkstoffe, deren zytotoxische

Potenz z.B. an das Vorhandensein einer glutaminergen Innervation im applizierten Gebiet gebunden sein kann. Das Glutamat bzw. die Glutaminsäure ist ein endogener Neuromodulator, der, wie das Acethyl-Coenzym A und die Gamma-Amino-Buttersäure, aus dem Tricarbonsäure-Zyklus entsteht. Der kritische Syntheseschritt für die Glutaminsäure ist dabei die Übertragung einer Amino-Gruppe auf die α-Ketoglutarsäure durch die Glutamat-Aminotransferase:

α-Ketoglutarsäure Glutamat Glutaminsäure



Für das links-drehende Isomer der Glutaminsäure ist für praktisch alle Neurone des Säugerhirns eine exzitatorische Wirkung nachgewiesen worden. Dabei ist die erzeugte Depolarisation stets von einem Anstieg der Membranleitfähigkeit für Natrium- und Kaliumionen begleitet, wodurch eine Substitution der Calziumionen in bestimmten Membranteilen erfolgen soll (Berdichevsky, Riveros, Sanchez-Armass und Orrego, 1983; Curtis und Watkins, 1960; Zieglgänsberger und Puil, 1973). Die Verteilung von Glutaminsäure im Säugerhirn ist ubiquitär und höher als die jeder anderen Aminosäure. Dabei existieren Gebiete, wie z.B. das Vorderhirn und das Cerebellum, in denen ihre Konzentration besonders hoch ist.

Aufgrund von Rezeptorbindungsstudien sowie elektrophysiologischen Untersuchungen zur Überprüfung der Wirkungen von iontophoretisch applizierten Rezeptoragonisten und -antagonisten wurden 3 verschiedene Rezeptortypen gefunden, durch die man die Exzitotoxine, deren neurotoxische Potenz von einer glutaminergen Innervation abzuhängen scheint, in 3 Gruppen einteilen

kann:

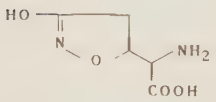
Exzitotoxine, die am Kainsäurerezeptor binden (z.B. Kainsäure), Exzitotoxine, die am N¬Methyl-Aspartat(NMA)-Rezeptor binden (z.B. Ibotensäure und N-Methyl-D-Aspartat) und Exzitotoxine, die am Quisqualatrezeptor binden (z.B. Quisqualinsäure; Davies, Evans, Francis und Watkins, 1979; Engberg, Flatman, Lambert und Lindsay, 1983; Herrling, 1983; Olney, 1983; Peet, Leah und Curtis, 1983). Dabei gilt generell, daß die oben erwähnten Exzitotoxine als Agonisten für die entsprechenden Rezeptoren angesehen werden können.

Von den erwähnten Rezeptoren liegen über den NMA-Rezeptor bisher die meisten Informationen vor, da für diesen mit der Substanz D-2-Amino-5-Phosphonovalerat (D-APV) ein spezifischer Antagonist gegeben ist. Zwei Exzitotoxine, die als relativ spezifische NMA-Rezeptoragonisten angesehen werden können, sind die Ibotensäure und das N-Methyl-D-Aspartat (Engberg, Flatman, Lambert und Lindsay, 1983; Watkins und Evans, 1981).

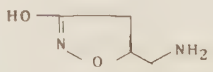
I.4.3.2.1.1 Ibotensäure

Die Ibotensäure ist ein genuines, toxisch wirkendes 3-Hydroxy-Isoxazolderivat der Basidiomyzeten-Abkömmlinge Amanita muscaria und Amanita strobiliformis (Eugster, 1969; Eugster und Takemoto, 1967; Lund, 1979). Durch thermische Katalyse entsteht aus ihr, mittels einer enzymatischen Decarboxylase, das toxisch potentere Muscimol (Pantherin; Curtis, Lodge und McLennan, 1979):

Ibotensäure



Muscimol

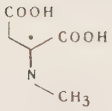


Bereits 1968 berichteten Johnston, Curtis, DeGroat und Duggan zum einen, daß es sich bei der Ibotensäure um ein heterozyklisches Strukturanalogon der Glutaminsäure handelt, und zum anderen, daß diese Substanz neuroexzitatorische Fähigkeiten besitzt. In den folgenden Jahren konnte gezeigt werden, daß die Neurotoxizität der Ibotensäure nur gering von der afferenten Innervation des Läsionsgebietes abzuhängen scheint, woraus gefolgert wurde, daß sie direkt an den betroffenen Neuronen wirkt (Schwarcz, Köhler, Fuxe, Hökfelt und Goldstein, 1979). Dabei bindet die Ibotensäure wahrscheinlich an den postsynaptischen NMA-Rezeptoren aller Strukturen des betroffenen Injektionsgebietes, die diesen Rezeptor aufweisen (Perikaria und Dendriten; Nadler, 1979).

Die neuronale Antwort auf die Anlagerung der Ibotensäure zeigt ein bimodales Muster: Anfänglich kommt es zu einer Serie von Aktionspotentialen, die anschließend von einer reversiblen Phase von inhibitorischen postsynaptischen Potentialen gefolgt wird (Curtis, Lodge und McLennan, 1979; MacDonald und Nistri, 1978). Für die Annahme einer spezifischen postsynaptischen Rezeptorbindung der Ibotensäure sprechen Befunde, die auf intakte "fibers of passage" im Injektionsgebiet hinweisen (Garey und Hornung, 1980; Markowska, Bakke, Walther und Ursin, 1985; Schwarcz, Hökfelt, Fuxe, Jonsson, Goldstein und Terenius, 1979).

I.4.3.2.1.2 N-Methyl-D-Aspartat

Ebenso wie die Ibotensäure scheint das N-Methyl-D-Aspartat über den NMA-Rezeptor zu wirken. Allerdings handelt es bei dieser Substanz um einen synthetischen Wirkungsstoff, das folgende Strukturformel aufweist (Watkins, 1962):



(• = optisch aktives C-Atom)

Das wirksamere Isomer ist das N-Methyl-D-Aspartat, das eine 10-100mal höhere Toxizität als das L-Isomer besitzt (Watkins, 1962). Elektrophysiologisch zeigen Ibotensäure und N-Methyl-D-Aspartat ähnliche Wirkungen, woraus geschlossen werden kann, daß sie ihre Neurotoxizität über den gleichen Mechanismus ausüben (Engbert, Flatman, Lambert und Lindsay, 1983; Coyle und Schwarcz, 1983).

I.4.3.2.2 Mechanismus der Neurotoxizität

Zum Mechanismus der Neurotoxizität ist zunächst zu sagen, daß *der* Mechanismus nicht bekannt ist. Auf der Basis empirischer Befunde liegen jedoch eine Reihe von Modellvorstellungen vor. Das älteste Modell geht auf ein Postulat von Olney (1978) zurück. Er stellte fest, daß die neurotoxische Potenz der Exzitotoxine direkt von ihrer neuroexzitatorischen Wirkungskraft abhängt. Aus diesen Beobachtungen folgerte er, daß der neurotoxische Effekt eine direkte Folge länger andauernder oder vermehrter Depolarisationen der neuronalen Membranen darstellt. Das Absterben der Neurone beruht danach auf einer energiebedingten Unfähigkeit (z.B. Mangel an Adenosin-Monophosphat) zur Aufrechterhaltung des intra- und extrazellulären Ionenmilieus. Die Konzentration der verschiedenen Forscher auf die sogenannten "microcircuits" führte dann zu weiteren Modellen: Mayer und Westbrook (1987) nehmen eine Verkettung von verschiedenen Ionenflüssen an. Dabei soll die Anlagerung des Exzitotoxins am Rezeptor zunächst zu einem Influx von Natriumionen und - zeitlich versetzt - zu einem Efflux von Kaliumionen

führen. Desweiteren kommt es zu einem passiven Influx von Chloridionen und Wassermolekülen. Parallel bewirkt die Anlagerung des Neurotoxins eine gesteigerte Membranleitfähigkeit für Calziumionen, woraus eine intrazelluläre Akkumulation dieser Ionen resultiert. Diese Konzentrationssteigerung bewirkt letztlich eine Störung der Balance von Proteasen, die im Auftrag der Proteinphosphorylierung stehen, und somit den Zelltod. Von Nadler (1979) wird ein weiteres Modell diskutiert, wonach die Exzitotoxine eine Veränderung des intrazellulären pH-Wertes erzeugen, der insbesondere für die zyklischen Nukleotide von Bedeutung ist. Demnach soll der zytotoxische Effekt auf eine erhöhte Konzentration von zyklischem Adenosin-Monophosphat zurückzuführen sein.

I.4.3.2.3 Vergleich der Wirkungen von Ibotensäure und N-Methyl-DAspartat auf morphologischer Ebene

Verschiedene Untersuchungen haben die neurotoxische Potenz der Ibotensäure und des N-Methyl-D-Aspartats nach intracranialer Applikation auf der morphologischen Ebene verglichen (Dunnett, Whishaw, Jones und Bunch, 1987; Hastings, Winn und Dunnett, 1985; Nadler, Evenson und Cuthbertson, 1981; Schwarcz, Scholz und Coyle, 1978). Beide Substanzen beeinträchtigen wahrscheinlich die "fibers of passage" nur in geringem Ausmaß (Hastings, Winn und Dunnett, 1985) und erzeugen - im Vergleich zu anderen Neurotoxinen - nur geringfügige distale Läsionen (Dunnett, Whishaw, Jones und Bunch, 1987; Hastings, Winn und Dunnett, 1985). Allerdings kann die Applikation dieser Substanzen in bestimmten Hirnarealen (z.B. Hippocampus oder Corpus Amygdaloideum) epileptogene Krämpfe erzeugen (Ben-Ari, Tremblay, Otterson und Meldrum, 1980; Zaczer und Coyle, 1982), wodurch es zu Interaktionseffekten zwischen endogenen und applizierten Substanzen auf das Gewebe kommen kann.

Von der Ibotensäure ist bekannt, daß sie zu sphärischen Läsionen führen kann (Köhler und Schwarcz, 1983), wobei die räumliche Struktur der Läsion aber von den Injektionsparametern und der Zusammensetzung des Gewebes, in das injiziert wird, abhängt. Für die Injektionsparameter gilt, daß die Größe der Läsion vom injizierten Volumen der Substanz abhängt, die Anzahl der lädierten Neurone im Injektionsgebiet jedoch an die Konzentration des Neurotoxins gebunden ist (Köhler und Schwarz, 1983). Bei gleicher Konzentration und gleichem Volumen ist die neurotoxische Potenz der Ibotensäure - abhängig vom Injektionsgebiet - 2 bis 10 mal höher als die des Racemates von N-Methyl-Apartat. Der Vorteil von N-Methyl-Aspartat gegenüber der Ibotensäure besteht darin, daß es in Lösungen länger haltbar ist, seine depolarisierende Wirkung nur gering von Barbituraten gemindert wird (Sawada und Yamamoto, 1985), es keinen bekannten toxischen Metaboliten besitzt und seine Beschaffungskosten nur einen Bruchteil derjenigen für Ibotensäure darstellen.

I.5. Interpretation von Ergebnissen, die aus der Evaluation des Selbstreizverhaltens resultieren

Unter Verwendung des Selbstreizparadigmas lassen sich bei der Analyse der Beziehungen zwischen Hirn- und Verhaltensvariablen prinzipiell 3 Kategorien von Fragestellungen unterscheiden:

(1) *Klassifikatorische Fragestellungen*
Ein Beispiel für eine solche Fragestellung ist gegeben durch: Tritt Selbstreizverhalten nach einer Beeinflussung von Hirnvariablen überhaupt noch auf ?

(2) *Qualitative Fragestellungen*
Eine derartige Fragestellung hat die Form: Ist das Selbstreizverhalten nach einer Beeinflussung von Hirnvariablen in einer bestimmten Richtung (Steigerung bzw. Abnahme der

Intensität) geändert ?

(3) *Quantitative Fragestellungen*

Ein Beispiel für eine Fragestellung aus dieser Kategorie lautet: Ist das Selbstreizverhalten nach einer Beeinflussung unterschiedlicher Hirnvariablen oder nach unterschiedlichen Beeinflussungen ein und derselben Hirnvariablen in unterschiedlichem Ausmaß geändert ?

Die valide Beantwortung irgendeiner Fragestellung aus einem dieser 3 Bereiche ist in hohem Maße abhängig von der aus dem Selbstreizverhalten abgeleiteten abhängigen Variable. Aus wissenschaftstheoretischen Gesichtspunkten gilt zunächst allgemein, das jedwede Fragestellung nur dann valide beantwortet werden kann, wenn es gelingt, eine entsprechend formulierte Nullhypothese zu falsifizieren. Dabei bestehen zwei Gefahrenpunkte: entweder die Auswahl des Operanten, über den das Selbstreizverhalten gemessen wird, war für die Fragestellung ungünstig und man kann die Nullhypothese nicht falsifizieren, obwohl sie unrichtig ist (Fehler 2.Art) oder man falsifiziert die Nullhypothese, wobei eine Interpretation des Ergebnisses bezüglich der aus dem Selbstreizverhalten abgeleiteten abhängigen Variable unplausibel ist. Das erste Problem besitzt dabei allgemeinere Bedeutung, da sich das Selbstreizverhalten, wie unter I.3.5.4.1 dargestellt wurde, für eine Vielzahl von Operanten etablieren läßt. Das zweite Problem ist spezifisch für die jeweilige Kategorie, aus der die experimentelle Fagestellung entnommen wurde. Betrachtet man z.B. die Selbstreizrate, so kann ein Abfall der Rate z.B. resultieren

(a) aus einer unspezifischen und/oder spezifischen Beeinträchtigung irgendeiner innerorganismischen Größe (z.B. Motorik, Wahrnehmung, Entwicklung von Hyperthermie usw.; Carey, 1979, 1982a; Huston, 1977; 1982; Huston und Tomaz, 1986;

Wauquier, 1979) oder

(b) aus einer zeitabhängigen unspezifischen und/oder spezifischen Beeinträchtigung, die das Verhalten initial als "normal" erscheinen läßt, auf "lange Sicht" jedoch zu einer Verhaltensbeeinträchtigung führt (Ettenberg, Cinsavich und White, 1979; Huston, 1977).

Andererseits kann ein Anstieg der Selbstreizrate z.B. darauf beruhen,

(c) daß alle Reaktionen, d.h. nicht nur die operante Reaktion in ihrer Auftretenshäufigkeit ansteigen (Broekkamp und van Rossum, 1974) oder

(d) daß die Intervention irgendwelche Nebeneffekte der Stimulation beseitigt (Mogenson, 1964; Panksepp, Gandelman und Trowill, 1970; Reid, Gibson, Gledhill und Porter, 1964).

Das Eintreten solcher Effekte würde stets die Entscheidung gegen eine auf die "Verstärkung" bezogene Nullhypothese verfälschen, da in keinem Falle die durch die Selbstreizrate operationalisierte "Verstärkung" per se betroffen sein muß. Eine plausible Interpretation der Ergebnisse setzt hier die Einführung geeigneter experimenteller Kontrollprozeduren voraus.

I.5.1 Experimentelle Kontrollverfahren zur Gewährleistung einer plausiblen Interpretation der mit dem Selbstreizverhalten gewonnenen Ergebnisse

Konventionelle Kontrollverfahren, die auf einem 2-Gruppen-Design beruhen, bei dem die eine Gruppe der tatsächlichen Intervention unterworfen wird (Experimentalgruppe), die zweite Gruppe jedoch nur eine Scheinintervention erhält (Kontrollgruppe) sind oft ungeeignet. Dies gilt besonders dann, wenn sich beide Gruppen bereits vor der Intervention unterscheiden oder wenn angenommen werden muß, daß die experimentelle Variation

nicht nur auf die abhängige Variable, sondern auch - in unterschiedlichem Ausmaß - auf nicht kontrollierte Faktoren Einfluß nimmt, die ihrerseits mit der gemessenen Variable interagieren. Im ersten Fall kann ein möglicher Effekt, z.B. durch eine statistische Regression zum Mittelwert, nicht ausgeschlossen werden. Im zweiten Fall sind Experimental- und Kontrollgruppe nicht vergleichbar, da die "Interaktionseffekte" keine Aussage über das Ausmaß oder die Richtung eines (Haupt-)effektes zulassen. Solche Risiken bestehen, aus den unter I.3.3 und I.3.4 genannten Gründen, besonders bei der Verwendung des Selbstreizparadigmas. Zur Verminderung eines Fehlinterpretationsrisikos kann in der Hirn- und Verhaltensforschung auf zwei experimentelle Kontrollverfahren zurückgegriffen werden.

I.5.1.1 Unterschiedliche Plazierungen der Stimulationselektroden

Wie unter I.3.5 dargestellt wurde, läßt sich elektrische Selbststimulation für eine Vielzahl von Elektrodenpositionierungen auslösen. Diese Heterogenität kann genutzt werden, um das Vorliegen unspezifischer motorischer oder wahrnehmungsmäßiger Beeinträchtigungen zu kontrollieren. Zeigt sich z.B. eine Verminderung des lateral-hypothalamischen Selbstreizverhaltens nach einer neurochirurgischen oder neurochemischen Intervention in der Area präoptica, so ist noch nicht sichergestellt, daß dieser Effekt auf einer spezifischen Beeinflussung des "Verstärkungsmechanismus" beruht. Ist andererseits das Selbstreizverhalten bei Elektrodenpositionierungen in der Substantia nigra unverändert, so kann ausgeschlossen werden, daß das verminderte lateral-hypothalamische Selbstreizverhalten auf einer unspezifischen motorischen und/oder wahrnehmungsmäßigen Beeinträchtigung beruht. In diesem Falle kann geschlossen werden, daß eine intakte Area präoptica eine notwendige Bedingung für die Modulation von "Verstärkung" durch den lateralen Hypothalamus

darstellt. Es liegen verschiedene Untersuchungen vor, bei denen das Selbstreizverhalten nach einer Intervention bei Elektrodenpositionierungen im frontalen Cortex mit dem für Reizung des lateralen Hypothalamus (Carey, Goodall und Lorens, 1975; Franklin und Robertson, 1980; Goodall und Carey, 1975; Robertson, Laferriere und Franklin, 1981) oder bei Elektrodenpositionierungen in der Substantia nigra mit dem für Reizung des ventralen Tegmentums (Liebman und Segal, 1977; Nazarro und Gardner, 1980; Nazarro, Seeger und Gardner, 1981) verglichen wurde.

Der Nachteil dieses Verfahren besteht darin, daß die Interpretation der Ergebnisse auch bei Verwendung der oben dargestellten Methodik unplausibel erscheint, wenn z.B. das Selbstreizverhalten für beide Elektrodenpositionierungen verändert ist. Ist z.B. das Selbstreizverhalten nach Morphingabe für Reizungen in der Substantia nigra vermindert, für Reizungen im ventralen Tegmentum jedoch gesteigert, so kann nicht eindeutig geschlossen werden, daß Opiatrezeptoren an der Modulation von "Verstärkung" beteiligt sind. Das verminderte Selbstreizverhalten für Substantia nigra-Stimulation kann z.B. auf einer unspezifischen Beeinträchtigung der Sensumotorik beruhen, wohingegen die Steigerung des Selbstreizverhaltens bei Stimulation des ventralen Tegmentums auf einer Verminderung "aversiver" Komponenten der Stimulation beruhen könnte, ohne daß der "Verstärkungsmechanismus" per se betroffen ist (siehe auch Esposito und Kornetsky, 1978).

I.5.1.2 Das interhemisphärische Kontrollverfahren

Zur Vermeidung von Fehlintrepretationen wurde von Huston und Ornstein (1975; Ornstein und Huston, 1975) die Anwendung des "interhemisphärischen Kontrollverfahrens" vorgeschlagen, das stets ein quasi-experimentelles Design bedingt. Bei dieser Technik wird zunächst z.B. Selbstreizverhalten durch die Stimu-

[illegible] zweier homologer Hirnareale (z.B. der laterale Hypothalamus in beiden Hemisphären) mit separaten Reizelektroden etabliert. Anschließend wird eine *unilaterale* neurochirurgische (Muñoz, Keller und Huston, 1985; Pritzel, Huston und Buscher, 1983) oder neuropharmakologische (Huston, Kiefer, Buscher und Muñoz, in press; Spruck, Muñoz und Huston, 1985) Intervention in einer der beiden Hemisphären durchgeführt. Durch sorgfältige Ausbalancierung nach der zu lädierenden Hemisphäre kann man meist durch den Vergleich der - bezüglich des Stimulationsortes korrespondierenden - Selbstreizraten vor und nach dem Eingriff einen unspezifischen Interaktionseffekt aufdecken. Dieses Vorgehen hat in der Hirn- und Verhaltensforschung große Beachtung gefunden, insbesondere bei der Überprüfung von Lerneffekten (Belluzzi, Ritter, Wise und Stein, 1975; Clavier und Fibiger, 1977; Clavier und Gerfen, 1979; Fibiger, [illegible] Mason, Vargo und Fibiger, 1981; Routtenberg und Bloom, 1978) und bei der neuropharmakologischen und neurochemischen Beeinflussung neurochemischer Systeme (Broekkamp, Phillips und Coole, 1979; Broekkamp, Van Den Bogaard, Heijnen, Rops, Coole und Van Rossum, 1976; Mora, Myers und Sanguinetti, 1977; Mora, Rolls, Burton und Shaw, 1976; Stephens und Herberg, [illegible] und wird von Clavier (1982) als "the simplest and most powerful technique for excluding performance effects .... on [illegible]" bezeichnet.

Problematisch bleibt jedoch - auch bei diesem Verfahren - ein experimentelles Vorgehen, bei dem angenommen werden muß, daß es [illegible] Beeinflussungen nach sich zieht. Dies ist z.B. dann gegeben, wenn eine unilaterale Beeinträchtigung des Selbstreizverhaltens auch im Sinne einer lateralisierten motorischen Beeinflussung interpretiert werden kann.

Bei Berücksichtigung der experimentellen Kontrollverfahren ist das Fehlinterpretationsrisiko noch von der Wahl der aus dem Selbstreizverhalten extrahierten Meßvariablen abhängig. Die Wahl des entsprechenden Maßes ist wiederum durch die Art der Fragestellung eingeschränkt. Im Folgenden sollen daher verschiedene abhängige Variablen, die aus dem Selbstreizverhalten resultieren können, anhand der oben aufgeführten möglichen Kategorien von Fragestellungen dargestellt werden.

I.5.2 Messung des Selbstreizverhaltens in Abhängigkeit von der Kategorie der experimentellen Fragestellung

I.5.2.1 Klassifikatorische Fragestellungen

Das Ziel klassifikatorischer Fragestellungen liegt darin zu entscheiden, ob Verstärkung, operationalisiert z.B. durch das Selbstreizverhalten, nach einer neurochirurgischen, neurochemischen oder neuropharmakologischen Intervention überhaupt noch stattfindet. Nach den obigen Ausführungen über das Selbstreizparadigma (I.3.6), kann eine Entscheidung zur Lösung dieses Problems prinzipiell durch die Analyse eines relativ einfachen Maßes, z.B. der *Selbstreizrate*, beantwortet werden, wobei die mit dem Selbstreizverhalten verbundenen unspezifischen Beeinflussungen auf der biologisch-physiologischen oder auf der Verhaltensebene eine untergeordnete Rolle spielen. Wie oben ausgeführt, stellt jedoch die Auswahl des Operanten, über den die Selbstreizrate ermittelt werden soll, eine kritische Entscheidung dar. Angenommen, man interessiert sich für die Frage, ob "Verstärkung" ohne ein intaktes Telencephalon noch stattfinden kann (vgl. Huston und Borbély, 1973; 1974). Diese Fragestellung ist valide beantwortet, wenn die Nullhypothese : Ein intaktes Telencephalon stellt eine notwendige Bedingung für das Auftreten von "Verstärkung" dar, falsifiziert werden kann. Falsifizie-

rung bedeutet in diesem Zusammenhang, daß der Nachweis erbracht werden muß, daß trotz eines lädierten Telencephalons noch "Verstärkung" auftritt. Huston und Borbély (1973; 1974) haben gezeigt, daß lateral-hypothalamische Stimulation in "thalamischen" Präparaten kein operantes Hebeldrücken mehr verstärkt, wohl aber spontan emittierte Verhaltensweisen, wie Kopf- und Schwanzbewegungen und die Etablierung neuer Verhaltensmuster, wie "Kopf nach rechts, dann nach links wenden, anschließend Schwanz heben" kontrollieren kann. Dies stand im Widerspruch zu den Befunden anderer Autoren (Brust-Carmona, Portes und Mascher, 1971; Plotkin, 1967; Russel, 1971), die nach den Ausführungen von Huston und Borbély (1973; 1974; Huston, 1975) ihre Ursache darin haben, daß zu komplexe motorische oder raumzeitlich orientierte Operanten verwendet wurden. Die valide Beantwortung der Fragestellung war in diesen Experimenten offensichtlich von der Auswahl des Operanten abhängig. Für dieses Phänomen liegen weitere experimentelle Befunde vor. Wauquier und Niemegeers (1979) zeigten z.B., daß operantes "Lecken" nach Applikation verschiedener Butyrophenon- und Phenothiazinderivate kaum noch auftrat, wohingegen für operantes Hebeldrücken lediglich eine verringerte Häufigkeit gemessen wurde. Ähnliche Probleme treten auch im Zusamenhang mit der experimentellen Anordnung auf, mit der die Selbstreizrate ermittelt wird (Liebman, 1983).

I.5.2.2 Qualitative Fragestellungen

Qualitative Fragestellungen beinhalten allgemein die Messung einer Veränderung einer abhängigen Variablen. Bereits Valenstein (1964) und Liebman (1983) weisen darauf hin, daß die von Skinner (1938) propagierte Reaktionsrate zur Aufdeckung der Richtung eines Interventionseffektes ungeeignet ist. Zum einen impliziert die Verwendung eines einfachen Ratenmaßes, daß z.B. die Selbst-

reizrate proportional zum Ausmaß an erzielter "Verstärkung" ist, zum anderen werden mit dieser Betrachtungsweise Veränderungen in der Selbstreizrate als Veränderungen im Ausmaß von erzielter "Verstärkung" interpretiert.

Diese Annahmen schienen zunächst durch Befunde von Reynolds (1958) gestützt zu werden. Er stellte fest, daß - innerhalb bestimmter Grenzen - die Selbstreizrate mit der Stromintensität ansteigt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Hodos (1965) bei der Betrachtung der Stimulationsdauer. Coleman und Berger (1978) stützten diese Befunde durch die Evaluation von Kombinationen der Reizparameter auf das Selbstreizverhalten. Die Logik dieser Experimente bestand in der Annahme, daß bei Konstanthaltung der Reizparameter vor und nach einer Intervention die dadurch erzielte Auftretenshäufigkeit der operanten Reaktion eine Veränderung in dem Ausmaß an erzielter "Verstärkung" reflektieren würde (Liebman und Butcher, 1973; 1974).

Gegen eine solche Annahme sprechen jedoch eine Reihe von empirischen Befunden. Zum einen existiert eine solche Proportionalität bei Stimulation bestimmter Hirnareale nicht (Robertson, Laferriere und Franklin, 1981). Zum anderen konnten Valenstein und Beer bereits 1962 zeigen, daß Versuchstiere, die in einem Präferenzparadigma parallel durch eine niedrige oder hohe Stromstärke kontrolliert wurden, vermehrt operantes Verhalten unter der hohen Stromstärke zeigten, obwohl die Selbstreizrate hier deutlich unter der bei Stimulation mit der niedrigeren Intensität lag. Hawkins und Pliskoff (1964) verwendeten eine etwas kompliziertere Versuchsanordnung. Sie bestand aus zwei Hebeln, deren Betätigung zu unterschiedlichen Konsequenzen führte. Der eine Hebel war ständig in der Versuchsanordnung existent. Seine Betätigung war in einem variablen Intervallplan von einer kurzfristigen Freigabe des zweiten Hebels gefolgt, der ansonsten aus dem Versuchskäfig zurückgezogen war. Auf die Betätigung des zweiten Hebels wurde dann kontingent

elektrische Hirnstimulation in einem kontinuierlichen Verstärkungsplan dargeboten. Aus einer Steigerung der Stromintensität resultierte ein vermehrtes Reagieren auf beide Hebel, wobei die Druckrate auf den ersten Hebel (keine Stimulation, sondern nur Freigabe des zweiten Hebels) höhere Spitzenwerte zeigte als die auf den zweiten Hebel. Valenstein und Meyers (1964) zeigten, daß in einem Präferenzparadigma die Operantenhäufigkeit für septale gegenüber lateral-hypothalamischer Stimulation vermehrt auftrat, obwohl die Selbstreizrate für septale Stimulation deutlich unter der bei lateral-hypothalamischer Stimulation lag. Das Verfahren bestand in einer Vergrößerung der Stimulationsdauer für die septale Stimulation, so daß den Versuchstieren trotz der hier gezeigten geringeren Selbstreizrate die gleiche Strommenge wie bei hypothalamischer Stimulation dargeboten wurde. Als Folge dieser Manipulation fiel die Selbstreizrate für die septale Stimulation noch weiter ab.

Im Zusammenhang mit den weiter oben erwähnten unspezifischen Einflüssen der elektrischen Stimulation bzw. mit nichtkontrollierbaren Effekten einer Intervention wurde von verschiedenen Autoren immer wieder hervorgehoben, daß die Verwendung eines einfachen Ratenmaßes keine Rückschlüsse darüber zulasse, ob eine Veränderung der Selbstreizrate auf einer Veränderung in der "Verstärkungsmenge" oder auf unspezifischen motorischen und/oder wahrnehmungsmäßigen Beeinflussungen basiert (Cassens, Shaw, Dudding und Mills, 1975; Esposito und Kornetsky, 1978; Fibiger, 1978; Huston und Mills, 1971; Ornstein, 1979; Valenstein, 1964). Auch die Verwendung des interhemisphärischen Kontrollverfahrens (Huston und Ornstein, 1975) oder die Betrachtung weiterer Verhaltensmaße, wie z.B. der Verlauf des Selbstreizverhaltens nach einer Intervention (response decrement patterns; Fouriezos, Hansson und Wise, 1978; Fouriezos und Wise, 1976; Wise, 1982) liefert keine weiteren Aufschlüsse, falls keine Proportionalität

zwischen der Selbstreizrate und der Stimulusintensität besteht.

Eine Verbesserung der Interpretationsfähigkeit experimenteller Ergebnisse, die auf Ratenmaßen beruhen, ist möglicherweise durch die Verwendung partieller Verstärkungspläne gegeben (Liebman, 1983), da hier ein raum-zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Verhalten und der Applikation des Hirnreizes betrachtet werden kann. So wurde etwa der von Miller (1957) vorgeschlagene variable Intervallplan vielfach verwendet (Fibiger, Carter und Phillips, 1976; Franklin und Robertson, 1980; Herberg, Steffens und Franklin, 1976; Newman, 1972; Phillips und Fibiger, 1979; Robertson, Laferriere und Franklin, 1981). Im Zusammenhang mit dem Selbstreizverhalten besteht jedoch eine Gefahr darin, daß dieses Verhalten unter partiellen Verstärkungsplänen nur bei Verwendung hoher Stromintensitäten etabliert werden kann (Beninger, Bellisle und Milner, 1977; Hawkins und Pliskoff, 1964; Herberg, 1963), so daß z.B. Lang-Zeit-Artefakte nicht ausgeschlossen werden können. Im Zusammenhang mit konventionellen "Verstärkern" führt Valenstein (1964) aus, daß Veränderungen in der Operantenhäufigkeit unter einem partiellen Verstärkungsplan schwierig zu interpretieren sind, da z.B. die Häufigkeit der operanten Reaktion bei Darbietung von Futterverstärkung in einem partiellen Verstärkungsplan unabhängig vom Ausmaß der Futterdeprivation ist (Morgan, 1974; Valenstein, 1964). Darüber hinaus muß bei der Verwendung partieller Verstärkungspläne beachtet werden, daß hier unterschiedliche Verstärkungskomponenten wirksam werden, da die Darbietung z.B. des elektrischen Reizes für eine operante Reaktion immer von einer variablen Anzahl nicht-verstärkter Reaktionen gefolgt wird, wodurch sich z.B. operantes Nicht-Verhalten ausformen kann. So wurde z.B. für die Applikation von Naloxon in einem kontinuierlichen (Belluzzi und Stein, 1977; Van der Kooy, LePiane und Phillips, 1977) und in einem partiellen Verstärkungsplan (Franklin und

Robertson, 1982; Schaefer und Michael, 1980; 1981) gegensätzliche Effekte auf die Selbstreizrate gefunden.

Eine weitere Modifikation besteht in der Verkettung von kontinuierlichen und partiellen Verstärkungsplänen (Carey, Goodall und Procopio, 1974; Hawkins und Pliskoff, 1964). Diese Verbindung führt zu stabileren Selbstreizraten als die Verwendung partieller Verstärkungspläne alleine, hat jedoch auch den Nachteil, daß die Interpretation eines Interventionseffektes schwierig ist. So besteht z.B. die Möglichkeit, daß die Intervention beide Verstärkungsplankomponenten unterschiedlich beeinflußt und/oder, daß Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Einflußnahmen auftreten.

Das einfachste valide Maß zur Bestimmung der Richtung eines Interventionseffektes ist nach Liebman (1983) durch die Erhebung einer Raten-Intensitäts- oder Raten-Frequenzfunktion gegeben. Bei diesen Verfahren wird lediglich die Selbstreizrate unter verschiedenen Abstufungen der applizierten Stromintensität bzw. der Pulsfrequenz ermittelt (Carey, 1979; 1982). Dabei hat sich bereits die Messung der Selbstreizrate zu nur 2 verschiedenen Intensitäten, die weit genug dissoziiert sind, als sensitiv gegenüber einer Reihe von Interventionen erwiesen. Das Verhalten kann dabei unter diesen Intensitäten an verschiedenen Testtagen (Annau und Weinstein, 1967; Liebman und Prowse, 1980) oder am gleichen Tag in einer aufsteigenden (Jackler, Steiner, Bodnar, Ackerman, Nelson und Ellman, 1979; Liebman und Butcher, 1973) oder absteigenden (Dorsa und van Ree, 1979; Dorsa, van Ree und DeWied, 1979) Darbietungsserie gemessen werden. Als reliable Abstufungen der Stromintensität haben sich zwei Intensitäten ergeben, von denen die eine das Maximum der Selbstreizrate, die andere das Minimum der Selbstreizrate kontrolliert (Koob, 1977; Liebman, 1983). Die Raten-Intensitätsfunktion ist dann von hoher Aussagekraft, wenn die experimentelle Variation

die Selbstreizraten zu beiden Intensitäten in gleicher Richtung beeinflußt. Tritt ein Effekt lediglich bei einer Intensität auf, so ist dieser schwer zu interpretieren. Falls er nur bei der niedrigen Stimulationsintensität auftritt, kann jedoch ausgeschlossen werden, daß der Effekt auf einer groben motorischen Beeinflussung beruht, wenn man annimmt, daß sich diese Beinträchtigung proportional zur motorischen Leistung der Versuchstiere verhält (Liebman, 1983).

Ein Argument, das oft gegen diese Verfahrenstechnik eingewendet wird, besagt, daß die Stimulationsintensität und die Leistungskomponenten der operanten Reaktion konfundiert sind. Die Raten-Intensitätsfunktion mißt somit eine Abhängigkeit der Selbstreizrate von der Stimulationsintensität per se und nicht einen höheren "Verstärkungswert" der höheren Stromintensität (Carey, 1982). Gegen diese Argumentation spricht jedoch eine Untersuchung von Liebman und Prowse (1980), in der gezeigt wurde, daß Baclofen, ein GABA-Antagonist, die Selbstreizrate bei einer niedrigen Stromintensität beeinträchtigte, operante Reaktionen in einem Sidman-Vermeidungsparadigma, die mit noch geringerer Häufigkeit auftraten, jedoch in ihrer Häufigkeit nicht beeinflußte.

Die Verwendung größerer Parametersätze, d.h. eine höhere Anzahl von Abstufungen der unabhängigen Variable (siehe z.B. Wauquier und Niemegeers, 1972, 1973, 1974a,b; 1974; 1976; 1981) brachte keine wesentlichen Verbesserungen. Auch hier zeigte sich, daß das Selbstreizverhalten unter einer niedrigen Stromintensität sensibler gegenüber experimentellen Variationen ist als bei Verwendung höherer Intensitäten.

Eine Modifikation der Raten-Intensitäts-Funktionen besteht darin, die Selbstreizrate in der Ausgangslage unter verschiedenen Stromintensitäten zu ermitteln und dann z.B. eine lineare Regression zwischen der Selbstreizrate und der Stromintensität zu

berechnen. Mit dieser Regressionsbeziehung wird anschließend für eine feste Stromintensität eine bestimmte Selbstreizhäufigkeit vorhergesagt. Diese Häufigkeit wird verschiedentlich als "Schwellenwert" bezeichnet und als Analogon zu den von Gallistel, Shizgal und Yeomans (1981) berechneten "trade-off" Funktionen betrachtet. Anschließend wird eine Intervention durchgeführt und die in der Ausgangslage vorhergesagte Selbstreizrate mit der nach der Intervention tatsächlich ermittelten Rate verglichen.

Obwohl diese Verfahrenstechnik von verschiedenen Autoren als sehr valide propagiert wird (Kornetsky, Esposito, McLean und Jacobson, 1979; Ornstein, 1979; Valenstein, 1964), bestehen bei ihrer Anwendung eine Reihe von Problemen. In Zusammenhang mit der Konstruktvalidität führt Valenstein (1964) aus, daß verschiedene Stromintensitäten neben ihren "verstärkenden" Eigenschaften auch die Funktion unterschiedlicher Schlüssel- oder Hinweisreize besitzen können (Colpaert, Niemegeers und Janssen, 1977; Kornetsky und Esposito, 1981; Stutz, Butcher und Rossi, 1969), so daß eine Veränderung der Selbstreizrate zu verschiedenen Stromintensitäten auf unterschiedliche Effekte zurückzuführen ist. Nach einer Argumentation von Huston und Mills (1971) gilt dieser Einwand allgemein für Raten-Intensitätsfunktionen, da dort keine psychophysische Vorgehensweise möglich ist und somit der Reiz, der variiert wird, immer auch der Reiz ist, der das Verhalten kontrolliert.

Ein weiteres Problem dieses "Schwellenverfahrens" besteht in der Auswahl der Schwelle. Zum einen werden von verschiedenen Autoren oft unterschiedliche "Schwellen" erhoben, so daß ihre Ergebnisse nicht unbedingt vergleichbar sind, zum anderen wird von einer Reihe von Forschern oft derjenige "Schwellenwert" betrachtet, der sich durch eine geringe Selbstreizrate bei minimaler Stromintensität ergibt (Barrett und White, 1980; Carlson und Lydic, 1976; Ettenberg und Milner, 1977; Keesey und Powley, 1968; Spencer und Revzin, 1976). Da nun gerade eine geringe

Selbstreizrate als "Schwelle" ausgewählt wird, ist etwa ein Anstieg dieser Operantenhäufigkeit nach einer Intervention nicht plausibel zu interpretieren, wenn z.B. eine statistische Regression zum Mittelwert nicht ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund wurde von einer Reihe von Untersuchern vorgeschlagen, den "Schwellenwert" als diejenige Stromintensität festzulegen, die noch 50% der maximalen Operantenhäufigkeit kontrolliert (Fibiger und Phillips, 1981; Leith und Barrett, 1981; Schenk, Williams, Coupal und Shizgal, 1980). Nach Befunden von Leith und Barret (1981) erweist sich diese "Schwelle" für verschiedene Interventionen als sensitiv.

Gegen die Verwendung solcher "Schwellenmaße" werden von Liebman (1983) drei Argumente angeführt, von denen zwei statistischer und eines praktischer Natur sind.

[1] Raten-Intensitäts-Funktionen sind individueller Natur, d.h. für jedes Versuchstier erhält man eine andere Funktion und somit einen individuellen Vorhersagewert. Diese unterschiedlichen Ausgangswerte führen dazu, daß bei Erhebung mehrerer Experimentalgruppen die Stichproben eine hohe Varianzinhomogenität aufweisen und/oder sich bereits in der Ausgangslage unterscheiden. Bei einem Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen könnte daher ein vorhandener Effekt durch die hohe Varianz verschleiert werden oder ein statistisch ermittelter Unterschied zwischen den Gruppen nach der Intervention ist nicht zu interpretieren, da sich die Gruppen bereits vor der Intervention unterschieden haben. Es ist offensichtlich, daß dieses Argument speziell auf ein bestimmtes statistisches Verfahren, die Varianzanalyse zugeschnitten ist. Die Berücksichtigung alternativer Verfahren, wie z.B. die von Krauth (1980) vorgeschlagene Verlaufskurvenanalyse kann diese Probleme unter Umständen beseitigen, wenn etwa die "Schwellenwerte"

in der Ausgangslage und nach der Intervention zu mehreren Testzeitpunkten erhoben wurden. Das Problem einer Nicht-Interpretierbarkeit von Daten aufgrund bereits in der Ausgangslage bestehender Unterschiede kann möglicherweise gelöst werden, wenn man die Größe des Unterschiedes *zwischen* den Gruppen vor und nach der Intervention zum Unterschied *innerhalb* der Gruppen vor und nach dem Eingriff in Beziehung setzt.

[2] Die Interpretation von "Schwellenwerten", die z.B. durch eine Raten-Intensitätsfunktion gewonnen wurden, ist nur dann sinnvoll, wenn angenommen werden kann, daß die Intervention lediglich einer Verschiebung der Funktion bewirkt, nicht aber die Funktion selbst verändert. Dieses Argument ist schwergewichtig, da keine experimentelle Technik existiert, die einen solchen Effekt kontrollieren könnte. Als statistisches Hilfsmittel bietet sich hier ein Intragruppenvergleich vor und nach der Intervention bezüglich der Funktionsparameter an. Wird dieser Test signifikant, so liegen vor und nach der Intervention unterschiedliche Funktionsparameter vor und ein Intergruppenvergleich ist nicht sinnvoll. Wird der Test nicht signifikant, so kann die Annahme gleicher Funktionsparameter vor und nach der Intervention nicht abgelehnt werden. Zur Interpretation der Daten kann dann - unter Berücksichtigung des (unbekannten) Risikos durch den Fehler 2. Art - ein Intergruppenvergleich durchgeführt werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch nicht sinnvoll, wenn sich die Funktionsparameter zwischen den zu vergleichenden Gruppen bereits in der Ausgangslage unterscheiden.

[3] Schwellenwerte unterliegen - mehr noch als die Selbstreizrate an sich - einer hohen intraindividuellen Varianz (Esposito und Kornetsky, 1978), die sich erst mit der Trainingserfahrung verringert. Zur Ermittlung reliabler "Schwellenwerte" benötigt man daher bereits in der Ausgangslage eine Reihe von Meßwerten. Dieses Argument ist sicher nicht allgemeingültig (Carey, persönliche Mitteilung) sondern abhängig vom stimulierten

Hirnareal. So zeigen sich etwa für lateral hypothalamische Stimulation steilere Raten-Intensitäts-Funktionen mit geringerer Varianz als bei präfrontaler (Goodall und Carey, 1975; Robertson, Laferriere und Franklin, 1981) und septaler Stimulation (Stark, Turk, Redman und Henderson, 1969).

I.5.2.3 Quantitative Fragestellungen

Im Zusammenhang mit quantitativen Fragestellungen, die sich auf das Ausmaß einer Veränderung beziehen, wurden fast ausschließlich irgendwie gewonnene "Schwellenmaße" betrachtet. Bereits bei Verwendung von "Schwellenmaßen", die aus Reiz-Intensitätsfunktionen resultieren, kann man nicht nur die Richtung einer Veränderung der Selbstreizrate feststellen, sondern - zumindest qualitativ - eine Aussage darüber treffen, ob die Abweichung von der Ausgangslage für zwei verschiedene Experimentalgruppen unterschiedlich groß ist. Modifikationen in den verschiedenen "Schwellenverfahren" beruhen hauptsächlich auf der Art der Bestimmung der Schwelle. Bei den Raten-Intensitätsfunktionen wird das Schwellenkriterium willkürlich vom Experimentator vorgegeben, z.B. als diejenige Reizintensität, bei der noch 50% der Operantenhäufigkeit vorliegt, die unter dem Maximum der experimentellen Variation ermittelt wurde.

Eine andere Klasse von "Schwellenmethoden" ist durch das "Selbstregulationsverfahren" charakterisiert. Bei dieser Technik, die von Stein und Ray (1959; 1960) entwickelt wurde, erfolgt eine Erhöhung bzw. Erniedrigung der Stimulationsintensität kontingent auf eine bestimmte operante Reaktion der Versuchstiere. In ihrem klassischen Experiment (1959) waren zwei Hebel in der Versuchsanordnung präsent. Die Betätigung des einen Hebels führte zu einer Steigerung der Stimulationsintensität, die des anderen Hebels zu einer Absenkung um den gleichen

Betrag. Als "Schwellenwert" wurde derjenige Intensitätsbereich betrachtet, bei dem die Häufigkeit der Wechsel zwischen den beiden Hebeln maximal war. Der Nachteil dieses Verfahrens bestand darin, daß die Versuchsobjekte sich mit Intensitäten reizten, die außerhalb jeder experimentellen Erfahrung lagen und somit erhebliche motorische Nebeneffekte bedingten. Stein und Ray entwickelten daher 1960 eine Modifikation, die wiederum aus zwei Hebeln bestand. Der eine Hebel erhöhte jedoch nicht mehr die Stromintensität, sondern legte sie lediglich auf einen vorher ermittelten "Maximalwert" fest. Die Betätigung dieses Hebels führte auch nicht mehr zur Applikation des Strompulses, d.h. er stellte lediglich ein "Reset"-Manipulandum dar. Die Betätigung des zweiten Hebels führte wieder zur Applikation des Strompulses, der jedoch bei jeder Betätigung in seiner Intensität um einen bestimmten Betrag verringert wurde. Als "Schwellenwert" wurde diejenige mittlere Stromintensität definiert, bei der die Tiere eine operante Reaktion auf das "Reset"-Manipulandum zeigten, worauf eine kontingente Einstellung des "Maximalwertes" folgte. Stein und Ray (1960) betrachteten ihre Versuchsanordnung als Modifikation der psychophysischen Methode der minimalen Veränderung, in der sie lediglich eine verbale Reaktion durch eine operante Reaktion ersetzt hatten. Der Nachteil dieses Verfahrens bestand wiederum darin, daß Leistungs- und "Verstärkungs"-Komponenten der operanten Reaktion konfundiert waren, die durch alleinige Betrachtung des "Schwellenwertes" nicht dissoziierbar sind. So besteht z.B. die Möglichkeit, daß eine experimentelle Variation den "Schwellenwert" verändert, ohne den "Verstärkungswert" der entsprechenden Stimulation per se verändert zu haben (Valenstein, 1964).

Verschiedene andere Autoren führten die Selbst-Regulationstechnik mit Veränderungen der Stimulationsdauer (im Gegensatz zur Intensität) durch (Bower und Miller, 1958; Stein, 1962).

Offensichtlich liegen hier jedoch die gleichen Nachteile wie bei Veränderungen der Stromintensität vor. Dennoch liegen eine Reihe von Modifikationen der "Stimulus-Dauer-Methode" vor. Zu den älteren Versionen ist der 2-Plattform-Test von Valenstein und Meyers (1964) zu zählen. Die Versuchsanordnung bestand im Groben aus zwei Kammern (Plattformen), deren Betreten zu unterschiedlichen Konsequenzen führte. Bei Betreten der einen Kammer wurden die Versuchstiere mit konstanten Reizparametern solange *intermittierend* gereizt, bis sie diese verließen, d.h. die zweite Kammer betraten. In der zweiten Kammer wurde kein Strompuls appliziert. Unter Kontrollbedingungen (keine Stimulation in beiden Kammern) verteilten sich die Aufenthalte in beiden Abteilen gleich (je 50%). Bei kontingenter Applikation des Reizstromes auf das Betreten der einen Kammer konnte dieses Verhältnis in Abhängigkeit von der Stromintensität oder Frequenz graduell verändert werden. Im Extremfall hielten sich die Versuchstiere während des gesamten Testzeitraumes in dem Abteil auf, in dem die intermittierende Stimulation erfolgte.

Das Problem der Interpretation von Daten, die aus der Verwendung dieser Technik resultieren, besteht darin, daß z.B. eine neuropharmakologische Intervention (z.B. Amphetamin) die allgemeine Aktivität der Versuchstiere steigern kann. Aus einer 100:1 Verteilung der Aufenthaltshäufigkeiten in beiden Kammern kann dann nach der Intervention eine 80:20 Verteilung resultieren, die nicht auf einer Verminderung des "Verstärkungseffektes" der Stimulation beruht, sondern lediglich ein artifizielles Ergebnis des applizierten Präparates darstellt.

Die heute am häufigsten eingesetzte Stimulus-Dauer-Methodik ist das "Shuttle-Box"-Selbstreizparadigma (Atrens und Becker, 1975; Poschel, 1975; Schmitt, Sandner und Karli, 1981; Velley, 1985, 1986a,b). Die experimentelle Anordnung der "Shuttle-Box"-Selbstreizung besteht wiederum aus einer Untersuchungseinheit,

die in zwei Kammern aufgeteilt ist. Für das Betreten der einen Kammer erfolgt jedoch hier die kontingente Darbietung eines *kontinuierlichen* Hirnreizes, dessen Beendigung, wie beim 2-Plattform-Test, auf das Verlassen dieser Kammer, d.h. auf das Betreten der zweiten Kammer, kontingent gemacht worden ist. Gemessen wird in der Regel die Häufigkeit, mit der die Versuchsobjekte die einzelnen Kammern betreten, d.h. die Häufigkeit des "An- und Ausschaltens" des elektrischen Stromes sowie die Latenz zwischen dem Betreten der beiden Kammern, d.h. die Verweildauer in der jeweiligen Kammer (Liebman, 1983; Velley, 1986a;b). Inhaltlich interpretiert man das Betreten des "Anschalt-Abteils" als kontrolliert durch den "belohnenden" Effekt der elektrischen Stimulation und das Betreten des "Abschalt-Abteils" als kontrolliert durch die Beendigung einer "aversiv" gewordenen Stimulation (Atrens und Becker, 1975; Atrens, Ljungberg und Ungerstedt, 1976; Atrens, Van Vietinghoff-Riesch, Der-Karabetian und Masliyah, 1974; Hunt, Atrens, Chesher und Becker, 1976). Tatsächlich findet man gegenüber den Basisraten (kein Strom wird dargeboten) eine Steigerung der Frequenz für das Betreten beider Abteile (Velley, 1985; 1986a;b). Als "Schwelle" kann man hier - wie beim Paradigma von Valenstein und Meyers (1964) - ein bestimmtes Verhältnis der Aufenthaltsdauern in beiden Abteilen oder eine bestimmte Anzahl von Wechseln zwischen beiden Kammern betrachten.

Die Interpretation von Ergebnissen, die mit einem derartigen Verfahren gewonnen wurden, ist jedoch sehr schwierig, da hier sowohl unterschiedliche Effekte der Stimulation ("verstärkende" und "aversive"; Atrens, Sinden, Becker, Hunt und Lyle, 1975; Miller, 1960; Shizgal und Matthews, 1977) als auch unterschiedliche Verstärkungsparadigmata (positive und negative) konfundiert sind. Z.B. kann, da die experimentelle Variation lediglich in der Darbietung bzw. Beendigung des Hirnreizes besteht, geschlossen werden, daß das Betreten des "Anschalt-Abteils"

durch positive, das Betreten des "Abschalt-Abteils" durch negative Verstärkung bedingt ist. Die Übergangslatenzen, d.h. die Verweildauern in den jeweiligen Kammern stellen somit die interaktiven Effekte beider Verstärkungsformen dar. Dennoch sind bei vorsichtiger Interpretation derart gewonnene Ergebnisse mit Befunden vergleichbar, die durch andere Methoden gewonnen wurden. So verlängern z.B. Neuroleptika die Latenz zwischen Ab- und Anschalten des elektrischen Stromes (Edwards, Wishik und Sinnamon, 1979; Liebman, Hall und Prowse, 1982; Wauquier, Clincke und Fransen, 1981; 1983) ebenso, wie sie die Selbstreizrate für einfaches Hebeldrücken herabsetzen (Wauquier, 1979). Anxiolytika hingegen erhöhen die Aufenthaltsdauer im "Anschalt-Abteil" (Gerhard und Liebman, 1985; Gerhard, Prowse und Liebman, 1982; Levitt, Baltzer, Evers, Stilwell und Furby, 1977) ebenso, wie sie die Selbstreizrate für einfaches Hebeldrücken erhöhen, wenn die Stimulation von aversiven Nebeneffekten begleitet wird (Liebman, 1985; Panksepp, Gandelman und Trowill, 1970).

Allgemein gilt jedoch auch hier - wie bei allen bisher erwähnten "Schwellenmethoden", daß die Interpretationsfähigkeit der Ergebnisse stark eingeschränkt ist, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, daß die Intervention zu nicht-kontrollierbaren motorischen und/oder wahrnehmungsmäßigen Effekten führt. Für das "Shuttlebox" Paradigma kommt erschwerend hinzu, daß die "Shuttle-box"-Selbstreizung innerhalb der gleichen Spezies durch genetische Variationen moduliert sein kann (Lipp, 1979) und daß sich "Shuttle-Box"-Selbstreizverhalten bereits in der Ausgangslage für eine Reihe von Elektrodenpositionierungen nicht etablieren läßt (Liebman, 1983; Liebman, Hall und Prowse, 1982).

Als Alternative zu diesen "Schwellenmethoden" bietet sich ein von Huston und Mills (1971) entwickeltes Verfahren an, das eine psychophysische Messung der "Schwelle" nach der Grenz-

wertmethode erlaubt. Wie bereits weiter oben erwähnt, führt die Darbietung unterschiedlicher Stimulusintensitäten zur Ermittlung einer Schwelle dazu, daß der entsprechende Reiz - neben seiner verstärkenden Wirkung - verschiedene Hinweis- oder Schlüsselkomponenten besitzen kann. Dieses Problem kann im allgemeinen bei keiner experimentellen Anordnung ausgeschlossen werden. Es erweist sich jedoch als schwerwiegender, wenn der Reiz, der diese Komponenten aufweist, auch der Reiz ist, der das Verhalten kontrolliert. In diesem Falle kann eine Veränderung des Reizes (z.B. das Vermindern der Intensität) dazu führen, daß er seine Hinweisfunktion verliert, ohne daß seine verstärkende Komponente beeinträchtigt ist. Andererseits kann dieser Reiz nicht beliebig variiert werden, da er z.B. bei zu starker Absenkung die Kontrolle über das Verhalten verliert, d.h. es ist keine psychophysische Variation des Reizes im Sinne von Stevens (1957) möglich.

Die Technik von Huston und Mills besteht darin, das operante Verhalten zunächst unter die Kontrolle eines "festen" Reizes zu bringen und dann *zusätzlich* einen neuen Reiz in die Situation einzubringen, der in seiner Intensität verändert werden kann. Zur Realisierung dieses Verfahrens wird z.B. operantes Hebeldrücken in einem FR(20)-Plan unter die Kontrolle eines verstärkenden Hirnreizes (FR_{20}-Reiz) gebracht. Dieser Reiz wird experimentell nicht weiter variiert. Zusätzlich wird dann auf jede nicht-verstärkte operante Reaktion ein weiterer Hirnreiz (CRF-Reiz) kontingent gemacht, der in seiner Intensität verändert werden kann. Ist die Intensität des CRF-Reizes gering, so steht das operante Verhalten allein unter der Kontrolle des FR_{20} -Reizes. Ist die Intensität des CRF-Reizes hoch, so sind CRF- und FR_{20}-Reiz nahezu equivalent und das operante Verhalten gerät unter die Kontrolle eines kontinuierlichen Verstärkungsplans. Im Zwischenbereich der CFR-Intensität steht das operante

Verhalten unter der interaktiven Kontrolle zweier Kontingenzen: die des kontinuierlichen und die des FR(20)-Verstärkungsplans.

Die Betrachtung der Selbstreizrate als abhängige Variable hat in diesem Falle wenig analytische Aussagekraft, da nach den Ausführungen aus 1.5.2.2 die Operantenhäufigkeit (z.B. Hebeldruckhäufigkeit) und das Ausmaß an erzielter "Verstärkung" nicht gut korrelieren. Für eine Reihe von experimentellen Situationen zeigt sich jedoch eine Präferenz der Versuchstiere für "niedrige" Quotenpläne (Pliskoff, Wright und Hawkins, 1965; Ferster und Skinner, 1957). Diese Präferenz kann im Sinne eines höheren Ausmaßes an erzielter "Verstärkung" interpretiert werden, da, in einer Wahlsituation mit einem "niedrigen" und einem "hohen" Quotenplan, der "niedrigere" Quotenplan ausschließlich das operante Verhalten kontrolliert.

Verhaltensanalytisch erzeugen "höhere" Verstärkungspläne ein Charakteristikum in der Sequenz der operanten Reaktionen, die "Post-Reinforcement-Pause" (PRP; Felton und Lyon, 1966; Ferster und Skinner, 1957; Griffiths und Thompson, 1973; Shull, 1979). Da unter Verstärkungsplänen mit "niedrigen" Anforderungen nur wenige oder keine PRP's auftreten, Verstärkungspläne mit "hohen" Anforderungen jedoch eine hohe PRP-Häufigkeit erzeugen, kann gefolgert werden, daß diejenige CRF-Intensität, die, in Kombination mit der konstanten Intensität des FR_{20} -Reizes, ein operantes Verhalten mit wenigen PRP's kontrolliert, ein höheres Ausmaß an "Verstärkung" erzielt, als eine CRF-Intensität, die in Kombination mit der konstanten FR_{20} -Intensität zu einem vermehrten Auftreten von PRP's führt. Die Häufigkeit der PRP's bei einer gegebenen Kombination von CRF- und FR-Intensität wurde von Huston und Mills (1971) als Schwellenkriterium betrachtet. Eine so definierte "Schwelle" ist sensitiv gegenüber Veränderungen der Stimulationsdauer des CRF-Reizes, selbst dann, wenn als FR-Reiz nicht elektrischer Strom, sondern

eine Glucose-Saccharin-Lösung verwendet wurde (Huston und Mills, 1971). Sie ist außerdem sensitiv gegenüber Veränderungen der Versuchsplananforderungen für den FR-Reiz, d.h. gegenüber Änderungen des FR-Verstärkungsplanes. Im Zusammenhang mit pharmakologischen Fragestellungen zeigte sich eine Erhöhung der "Schwelle" nach intragastraler Gabe von Glucose (Huston, 1971) und nach akuter Gabe von Lithium (Pick Cassens und Mills, 1973), wohingegen Amphetamin ein Absenken der "Schwelle" bewirkte (Pick Cassens und Mills, 1973).

Auch bei der Verwendung dieser Technik treten jedoch Interpretationsprobleme auf, die im Zusammenhang mit der Definition der "Schwelle" stehen. Betrachtet man, wie Huston und Mills (1971), die Häufigkeit der PRP's bei einer gegebenen CRF-Intensität als "Schwellenkriterium", so muß zunächst definiert werden, was eine PRP ist. Ferster und Skinner (1957) verwenden die PRP lediglich als deskriptiven Begriff und bezeichnen damit eine Pause in der Abfolge der operanten Reaktionen, die nach der Applikation des experimentellen Reizes auftritt. Diese Definition ist jedoch ungenau, da zwischen je zwei aufeinanderfolgenden operanten Reaktionen immer eine, wenn auch sehr kleine, Pause vorliegt. Somit würden auch in einem kontinuierlichen Verstärkungsplan PRP's existieren, d.h. die Messung der Häufigkeit von PRP's wäre zur Definition eines "Schwellenkriteriums" ungeeignet. Dieses Problem wird umgangen, indem man fordert, daß die Pause zwischen einer "verstärkten" operanten Reaktion und der ersten "nicht-verstärkten" operanten Reaktion größer sein muß als die zwischen je zwei anderen beliebigen operanten Reaktionen. Hierbei besteht die Gefahr darin, daß z.B. innerhalb eines FR(20)-Planes das Zeitintervall zwischen zwei "nicht-verstärkten" operanten Reaktionen zufällig größer sein kann als das für die PRP kritische Intervall. Außerdem kann es vorkommen, daß die PRP nicht immer zwischen der "verstärkten" und ersten "nicht-verstärkten" operanten

Reaktion liegt, sondern daß sie - aufgrund nicht kontrollierbarer Effekte in den Verhaltenssequenzen - auch zwischen der ersten "nicht-verstärkten" und zweiten "nicht-verstärkten" bzw. zwischen der zweiten "nicht-verstärkten" und dritten "nicht-verstärkten" operanten Reaktion auftreten kann. Die Definition eines "Schwellenkriteriums" muß somit so erfolgen, daß zum einen der Zeitpunkt für das Auftreten der PRP, zum anderen die zeitliche Abgrenzung der PRP gegenüber zufälligen Pausen in der Abfolge der operanten Reaktionen berücksichtigt wird. Pick Cassens und Mills (1973) definierten die PRP zunächst unabhängig vom Zeitintervall zwischen zwei beliebigen operanten Reaktionen. In ihrer Arbeit lag eine PRP dann vor, wenn das Intervall zwischen der "verstärkten" und der ersten "nicht-verstärkten" operanten Reaktion mindestens 7 Sekunden betrug. Diese Wahl ist jedoch ungünstig, wenn die Reaktionsrate der Versuchstiere so hoch ist (z.B. bei lateral-hypothalamischer Stimulation), daß das Kriterium nie erreicht wird. In einer weiteren Arbeit schlugen Cassens, Shaw, Dudding und Mills (1975) sowie Cassens, Actor, Kling und Schildkraut (1981) ein statistisches Maß der PRP vor. Sie betrachteten eine PRP als dann gegeben, wenn das Zeitintervall zwischen der "verstärkten" und ersten "nicht-verstärkten" operanten Reaktion größer war als das mittlere Zeitintervall zwischen je zwei beliebigen "nicht-verstärkten" operanten Reaktionen plus 3 Standardabweichungen. Eine Variante dieses Kriteriums ist durch die von Phelps und Lewis (1982) vorgeschlagene z-Pause gegeben. Hierbei wird nicht nur zwischen je zwei "verstärkten" operanten Reaktionen sondern zusätzlich über eine bestimmte Anzahl "verstärkter" operanter Reaktionen gemittelt. Als PRP wird dann der Mittelwert der Zeitintervalle zwischen den jeweils betrachteten "verstärkten" und ersten "nicht-verstärkten" operanten Reaktionen plus 2 Standardabweichungen definiert. Hierbei wird ein weiteres Problem der PRP offensichtlich: Wenn die PRP in Abhängigkeit von dem Zeitintervall zwischen je zwei

aufeinanderfolgenden operanten Reaktionen definiert wird, so ist sie wiederum abhängig von der Reaktionsrate, d.h. die Messung der Häufigkeit von PRP's ist mit den gleichen Problemen behaftet, die bei der Messung einfacher Reaktionsraten auftreten. Allerdings ist in diesem Fall die Interpretationsfähigkeit weniger eingeschränkt als bei der Analyse einfacher Ratenmaße. Betrachtet man z.B. in einem FR(20)-Plan lediglich die Reaktionsrate, so kann sie etwa in der Ausgangslage bei 5000 Reaktionen pro Stunde und nach der Intervention bei 3000 Reaktionen pro Stunde liegen. Die Zuschreibung dieses Effektes hinsichtlich eines verminderten Ausmaßes an erzielter "Verstärkung" durch die Stimulation kann - aus den oben aufgeführten Gründen - nicht eindeutig erfolgen. Durch die Verwendung einer - wie oben beschriebenen - Definition der PRP besteht jedoch die Möglichkeit, daß in der Ausgangslage 250 PRP's und nach der Intervention 150 PRP's aufgetreten sind. In diesem Fall wäre die Häufigkeit der PRP's in beiden Fällen maximal, nämlich jeweils 100%. Eine Operationalisierung des Ausmaßes an erzielter "Verstärkung" durch die PRP-Häufigkeit würde hier zu dem Ergebnis führen, daß die Intervention keinen Einfluß auf das durch die Stimulation erzeugte Ausmaß an "Verstärkung" per se gehabt hat, sondern daß der Abfall in der Reaktionsrate lediglich auf einem sensumotorischen Artefakt beruht.

Ein größeres Problem dieser Technik liegt in der Auswahl der PRP-Häufigkeit, die als "Schwellenwert" betrachtet werden soll. Da die Auswahl eines solchen Kriteriums naturgemäß nur willkürlich erfolgen kann, müssen bestimmte Annahmen über die Verteilung der Häufigkeiten der PRP's in Abhängigkeit von der CRF-Intensität getroffen werden. Aufgrund parametrischer Studien hatten Pick Cassens und Mills (1973) sowie Phelps und Lewis (1982) ermittelt, daß die PRP-Häufigkeit von 50% reliabel ermittelt werden kann, wenn das Verhältnis zwischen der CRF-

und der FR-Intensität zwischen 0.4 und 0.6 liegt. Bezüglich des Verhältnisses zwischen CRF-und FR-Intensität nahmen sie daraufhin für die Verteilung der PRP-Häufigkeit eine Normalverteilung an, deren Erwartungswert von 50% bei einem CRF/FR Verhältnis von 0.5 liegt. Unter diesen Annahmen liegt für das PRP-Häufigkeits-Kriterium die maximal mögliche Varianz bei einer Häufigkeit von 50%. Will man bei der Definition eines "Schwellenkriteriums" die Varianz möglichst klein halten, empfiehlt es sich daher, Häufigkeitswerte der PRP zu betrachten, die deutlich vom entsprechenden Erwartungswert entfernt liegen. Ein Nachteil bei diesem Vorgehen besteht darin, daß bei der auf- bzw. absteigenden Darbietung der CRF-Intensität zur Ermittlung dieser "Schwelle" Reihenfolge-Effekte auftreten können. Für die Interpretation ist es in diesem Falle hilfreich, beide Darbietungsserien getrennt (und nicht gemittelt) zu betrachten.

Nach diesen allgemeinen Darstellungen der Interventions- und Evaluationsmethoden sowie nach einer ausführlichen Beschreibung des experimentellen Paradigmas und der zu untersuchenden Hirnsysteme sollen im Folgenden die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente abgehandelt werden.

II. Darstellung der Experimente

II.1 Lateralisierte funktionale Beziehungen zwischen dem Gebiet Area präoptica und lateral hypothalamischer Verstärkung

Wie unter I.4.1 dargestellt, weisen die Eliminationsexperimente von Huston (als Übersichtsartikel siehe Huston, 1982) auf eine Beteiligung der Area präoptica (POA) an Verstärkungsmechanismen hin, die durch elektrische Stimulation des lateralen Hypothalamus innerviert werden. Für diese Annahme spricht auch die funktionelle Bedeutung der POA bei der Organisation verschiedener Verhaltensweisen, wie Schlaf (Hernandez-Péon und Chavez-Ibarra, 1963; Roberts und Robinson, 1969), Temperatur- (Boulant, 1980; Satinoff, 1975) und Osmoregulation (Blass und Epstein, 1971; Malmo und Mundl, 1975), reproduktives Verhalten (Fleming, Miceli und Moretto, 1983; Pfaff, 1978; 1981; Yamanouchi und Arai, 1977) sowie agonistisches Verhalten (Hess und Brugger, 1943; Siegel und Edinger, 1982). Die Beteiligung dieses Gebietes an Verstärkungsprozessen ist vielfach sowohl auf der Verhaltensebene (siehe I.4.2.1.4) als auch auf der neurophysiologischen Ebene (Esposito, Porrino, Seeger, Crane, Everist und Pert, 1984; Gallistel, Shizgal und Yeomans, 1981) nachgewiesen worden.

Das Ziel des folgenden Experimentes bestand darin, die Art der "Beteiligung" der POA am lateral-hypothalamischen Selbstreizverhalten (LH-SS) näher aufzuschlüsseln. Ausgangspunkt war dabei ein von Muñoz, Keller und Huston (1985) durchgeführtes Experiment, bei dem ein lateralisierter Einfluß der POA auf LH-SS nachgewiesen wurde: nach einer unilateralen Läsion des Gebietes der POA zeigte sich eine signifikante Verminderung des durch eine Raten-Intensitätsfunktion (siehe I.5.2.2) operationalisierten Verstärkungsmaßes, wenn durch die Elektrode stimu-

liert wurde, die in der gleichen Hemisphäre wie die Läsion plaziert war. Da bei diesem Experiment eine Radio-Frequenz-Läsion (siehe I.4.3.1) verwendet worden war, lassen die Daten keinen Aufschluß darüber zu, ob die Zerstörung der Ursprungszellen des betroffenen Gebietes oder aber die Läsion der durch dieses Gebiet hindurchlaufenden Faserzüge für den Effekt verantwortlich waren.

Die Klärung dieser Frage ist von entscheidender Bedeutung, da nach einem Modell von Szabó (Szabó, 1973; Szabó, Lenard und Kosaras, 1974) die Reverberation von Pfad-Neuronen, die sich über das Gebiet der POA und das des lateralen Hypothalamus erstrecken, eine notwendige Bedingung für LH-SS darstellt. Um zu entscheiden, ob die Ursprungsneurone des Gebietes der POA für die lateralisierte Einflußnahme auf LH-SS verantwortlich sind, wurde eine Läsion dieses Gebietes durch die Injektion des spezifischen Neurotoxins Ibotensäure (siehe I.4.3.2.1.1) vorgenommen.

II.1.1 Hypothese

In Anlehnung an das Experiment von Muñoz, Keller und Huston (1985) wurde folgende Hypothese formuliert:

> *Eine unilaterale Injektion von Ibotensäure in das Gebiet der Area präoptica bewirkt eine ipsilaterale Abnahme des mit einer Raten-Intensitäts-Funktion gemessenen lateral-hypothalamischen Selbstreizverhaltens.*

II.1.2 Unabhängige Variablen

Experimentell wurden drei Variablen variiert, die Injektion der Ibotensäure auf den Stufen rechte und linke Hemisphäre, die Stimulation des lateralen Hypothalamus auf den Stufen

rechter und linker Hypothalamus und die Stimulationsintensität in den Stufen, die eine vorhergesagte Selbstreizrate von 25% bzw. 100% kontrollierten (siehe II.1.7). In der weiteren Darstellung wird in Bezug auf die lädierte Hemisphäre die Terminologie "ipsilaterale" (durch die gleichseitig zur Läsion gelegene Elektrode) und "kontralaterale" (durch die gegensinnig zur Läsion gelegene Elektrode) Stimulation verwendet.

II.1.3 Abhängige Variablen

Als abhängige Variable wurde eine Raten-Intensitätsfunktion des lateral-hypothalamischen Selbstreizverhaltens betrachtet. Dazu wurde die (maximale) Selbstreizrate unter einer "optimalen" Stromintensität (s.u.) und unter einer Stromintensität gemessen, für die eine Selbstreizrate von 25% im Vergleich zur maximalen Selbstreizrate - anhand einer linearen Regression - vorhergesagt worden war.

II.1.4 Versuchsplan

Entsprechend der Definition der unabhängigen und abhängigen Variablen lag dem Experiment ein dreifaktorielles quasi-experimentelles Design mit Meßwiederholung auf dem zweiten (Stimulation des lateralen Hypothalamus) und dritten Faktor (Stimulationsintensität) zugrunde.

Zur Verbesserung der internen Validität wurde die Arbeit mit zwei Versuchsleitern durchgeführt. Diese Blind-Anordnung stellte sicher, daß der Versuchsleiter, der die Tiere testete, nicht wußte, in welcher Hemisphäre die Läsion durchgeführt worden war. Als zweiter Versuchsleiter fungierte - neben dem Autor dieser Arbeit - Frau Susanne Kiefer.

II.1.5 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden adulte männliche Wistar-Ratten mit einem präoperativen Körpergewicht von 250-310g verwendet. Die Lieferung der Tiere erfolgte vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht der Universität Düsseldorf. Während des gesamten Experimentes wurden die Tiere unter Standard-Laborbedingungen mit freiem Zugang zu Futter (Altromin Pressfutter) und Wasser in einem Hell-Dunkel Zyklus von 12h/12h gehalten.

II.1.6 Operationsverfahren

Zu Beginn des Experimentes wurden bei allen Tieren die Stimulationselektroden und die für die spätere Ibotensäureinjektion notwendigen Führungskanülen implantiert. Dazu wurden die Tiere mit einer Dosis vom 3ml/kg Körpergewicht des Narkotikums Equithesin anästhesiert. Equithesin ist eine Mischung aus 40.4g Chloralhydrat, 21.3g Magnesiumsulfat · $7H_2O$, 9.7g Nembutal, 148g 96%-Alkohol, 400g Propylenglycol sowie 1000ml Aqua destillata. Es stellt somit eine Natriumpentobarbitalverbindung dar. In einem stereotaktischen Gerät (David Kopf) wurden zunächst rostfreie bipolare Edelstahl- Stimulationselektroden (Plastic Products, M301/1) mit einem Spitzendurchmesser von 0.2mm bilateral implantiert. Für das Implantationsziel, den Tractus longitudinalis telencephalicus (MFB) auf der Höhe des lateralen Hypothalamus wurden dazu aus dem Atlas von Paxinos und Watson (1986) die Koordinaten (A: 6.8 IAL; L: 1.8 ; H: 1.6 IAL) gewählt. Bis auf den Bereich der Spitzen waren die Elektroden mit einer Epoxyd-Schicht isoliert. Während der gleichen Operation erfolgte anschließend die Implantation der Führungskanülen (Edelstahl; Hamilton gauge 26, 0.46mm äußerer, 0.25 mm innerer Durchmesser) für die spätere Ibotensäureinjektion. Das Zielgebiet der Führungskanülen, die Area präoptica, wurde

anhand des oben zitierten Atlantenwerkes bestimmt zu A: 8.7 IAL; L: 1.0; H: 1.4 IAL. Zur Fixierung des Implantats an 4 in die Schädelkalotte eingebrachte Ankerschrauben wurde medizinischer Zahnzement (Paladur) mit einer Polymerisationszeit von 3min verwendet.

II.1.7 Ermittlung der Raten-Intensitätsfunktion

Nach einer postoperativen Rekonvaleszenzzeit von 7 Tagen wurde bei den Versuchstieren in handelsüblichen "Skinner-Boxen" operantes Hebeldrücken mittels lateral-hypothalamischer Stimulation ausgeformt. Die in dieser Traingsphase verwendete Stimulationsintensität lag im Bereich von 20-100µA (Spitze bis Spitze; 0.15s Stimulationsdauer) und war willkürlich so gewählt, daß sie operantes Hebeldrücken kontrollierte. Als Stromgenerator wurde dabei ein Konstant-Spannungs Stimulator (Lafayette Instr.) eingesetzt, der um einen variablen Widerstand einen Sinusstrom von 50Hz generierte.

Nach Etablierung des Selbstreizverhaltens wurde für jedes Tier die Raten-Intensitätsfunktion ermittelt. Dazu wurde - in Anlehnung an die Arbeiten von Carey (1982; 1985) sowie von Muñoz, Keller und Huston (1985) - folgendes Verfahren gewählt: Zunächst wurde für jedes Tier und für jeden der beiden stimulierten lateralen Hypothalami eine "optimale" Stromintensität als diejenige minimale Stromintensität definiert, die in einer täglichen Testsitzung von 10 Minuten ein Maximum an operanter Reaktionshäufigkeit in einem kontinuierlichen Verstärkungsplan kontrolliert. Durch jede Elektrode wurde dazu nur einmal täglich während einer 10minütigen Testsitzung stimuliert. Um Transfereffekte zu vermeiden, wurde bei jedem Tier zwischen der Stimulation der beiden Elektroden eine Pause von 20 Minuten eingeführt. Zur Ermittlung des "optimalen" Wertes wurde die zur Verhaltensausformung verwendete Stimulationsintensität

in einem einmaligen Schritt um 20µA erhöht. Zeigte sich in der 10minütigen Testperiode keine Erhöhung der Operantenhäufigkeit (operationalisiert als 15%'iger Anstieg der Häufigkeit des Hebeldrückens), wurde an den Folgetagen die Stimulationsintensität solange erniedrigt, bis die lateral-hypothalamische Selbstreizrate (Hebeldruckhäufigkeit in der 10minütigen Testperiode) absank. Das Ausmaß der Intensitätsverringerung betrug jeweils 10µA pro Tag. War die Selbstreizrate abgesunken, so wurde an den Folgetagen die Stimulationsintensität in 5µA-Schritten solange erhöht, bis die Selbstreizrate wieder ihr Maximum erreichte. Stieg die Operantenhäufigkeit nach der erstmaligen Anhebung der Stimulationsintensität um 20µA an, so wurde an den Folgetagen die Reizintensität solange in 10µA-Schritten erhöht, bis die Selbstreizrate nicht mehr zunahm. Von diesem Punkt an wurde die Stimulationsintensität in 5µA-Schritten solange erniedrigt und erhöht, bis die "optimale" Stromintensität für jede Elektrode ermittelt war.

Nach Festlegung der "optimalen" Stimulationsintensität, wurde die Selbstreizrate an 7 aufeinanderfolgenden Tagen unter dieser Stromintensität für beide Elektroden gemessen. Nach diesen 7 Tagen erfolgte eine Absenkung der "optimalen" Stimulationsintensität um 25% und die Bestimmung der dadurch erzielten Selbstreizrate. An den Folgetagen wurde die Stimulationsintensität wiederum um 25% ihres Vortageswertes abgesenkt und die zugehörige Operantenhäufigkeit ermittelt. Dieses Verfahren wurde solange fortgesetzt, bis die entsprechende Stimulationsintensität nicht mehr in der Lage war, das operante Verhalten zu kontrollieren. Jede dieser abgesenkten Stimulationintensitäten wurde den Tieren dann für jeweils 3 Testsitzungen dargeboten. Für diese Paarungen von Stimulationsintensität und Selbstreizrate wurde anschließend eine lineare Regression für jedes Tier und jede Stimulationselektrode berechnet. Anhand dieser Funktionen wurden dann für jedes Tier und für jede Elektrode die Stimula-

tionsintensitäten vorhergesagt, die eine 100%-ige und die eine 25%-ige Auftretenshäufigkeit der operanten Reaktionen kontrollierten. Für weitere 7 Tage wurden anschließend diese beiden Stimulationsintensitäten den Versuchstieren dargeboten, wobei stets mit der niedrigeren Intensität begonnen wurde.

II.1.8 Injektion der Ibotensäure

Die Injektion der Ibotensäure erfolgte unmittelbar im Anschluß an die oben beschriebene Aufstellung der Raten-Intensitätsfunktionen. Um mögliche Interaktionseffekte zwischen der Läsion und dem Ausgangswert der Raten-Intensitätsfunktionen zu vermeiden, wurden die Versuchstiere zunächst nach folgendem Verfahren parallelisiert: Bei den Tieren, für die die Raten-Intensitätsfunktionen ähnliche Selbstreizraten für die Stimulation beider lateraler Hypothalami vorhersagten, wurde durch Münzwurf entschieden, ob die POA der linken oder rechten Hemisphäre lädiert werden sollte. Von den Tieren, für die die Raten-Intensitätsfunktionen unterschiedliche Werte für die Stimulation durch beide Reizelektroden vorhersagten, wurde die Hälfte in der Hemisphäre lädiert, für die die höhere Selbstreizrate vorhergesagt wurde. Die andere Hälfte wurde in der Hemisphäre lädiert, für deren Stimulation die niedrigere Selbstreizrate vorhergesagt wurde. Ausgangspunkt des Entscheidungskriteriums war stets die Vorhersage der maximalen (=100%) Selbstreizrate. Nach dieser Festlegung der zu lädierenden Hemisphäre wurde zunächst die Injektionskanüle (Hamilton, gauge 26; 0.2mm äußerer, 0.1mm innerer Durchmesser) durch die bereits implantierte Führungskanüle in das Gewebe abgesenkt. Um einen Ausgleich des dadurch veränderten endoplasmatischen Druckes zu ermöglichen, verblieb die Injektionskanüle zunächst für 1 Minute in der Führungskanüle. Anschließend wurde 1µl der auf

den pH-Wert von 7.4 titrierten Ibotensäure in einer Zeit von 54s injiziert. Die Konzentration der Ibotensäure betrug 5µg/1µl. Zur Vermeidung einer Decarboxilierung der Ibotensäure zu Muscimol wurde die Ibotensäure vor der Injektion in einem Phosphatpuffer gelöst. Dieser bestand aus einer Lösung von 4.11ml 0.5molaren Na_2PO_4, 0.89ml 0.5molaren NaH_2PO_4 und 15ml Aqua destillata. Die Injektion erfolgte im wachen Zustand der Tiere. Injiziert wurde mittels eines Präzisionsspritzenantriebes (Harvard Apparatus Compact Infusion Pump). Nach Beendigung der Infusion blieb die Infusionsspritze für 5 Minuten in der Führungskanüle, um eine Diffusion der Ibotensäure in das Hirngewebe zu gewährleisten und einen durch Kapillarkräfte bedingten Rückfluß der Injektionsflüssigkeit in die Führungskanüle zu vermeiden.

II.1.9 Post-Läsionsmessungen

Als abhängige Variable wurde ab dem ersten Tag nach der Läsion über einen Zeitraum von 21 Tagen die Hebeldruckhäufigkeit der Versuchstiere für die Stimulation durch jede der beiden Elektroden für zwei Stromintensitäten in 10minütigen Testsitzungen gemessen. Die beiden Stromintensitäten waren so gewählt, daß - aufgrund der Regressionsbeziehung - die eine eine Selbstreizrate von 25%, die andere eine Selbstreizrate von 100% (bezogen auf die Selbstreizrate unter "optimaler" Stimulation) kontrollieren sollte. Jedes Tier wurde somit täglich 4mal in Testsitzungen von je 10 Minuten getestet. Zwischen den einzelnen Testsitzungen lag jeweils eine Pause von 20 Minuten, während der die Tiere in ihre Einzelkäfige gesetzt wurden. Für jedes Tier und für jede Elektrode begannen die Testsitzungen jeweils mit der Stimulation mit der niedrigeren Stimulationsintensität. Die Reihenfolge der zu testenden Elektroden (ipsi- bzw. kontralateral zur Läsion) wurde täglich variiert. Zur besseren Interpreta-

tion der Daten wurde eine tägliche Messung des Körpergewichtes und der Rektaltemperatur vorgenommen. Diese Variablen gingen nicht mit in die Untersuchungshypothese ein und wurden daher nur deskriptiv betrachtet.

II.1.10 Auswertungen

II.1.10.1 Histologische Auswertung

Nach Beendigung des Experimentes wurden die Tiere mit einer Überdosis (7.5ml/kg Körpergewicht) Equithesin anaesthesiert und mit isotonischer NaClLösung transcardial durch den linken Herzventrikel perfundiert. Zur Fixierung des Gewebes folgte dieser Auspülung eine weitere Perfusion mit einem Gemisch aus 10%-iger Formaldehyd und 5%-iger Succrose-Lösung. Anschließend wurden die Hirne aus der Schädelkalotte freipräpariert und zur Postfixation in eine Lösung gegeben, die bis auf einen auf 30% erhöhten Succrose Gehalt mit der Fixationslösung identisch war. Nach einer Postfixationszeit von 5 Tagen wurden die Schnitte mit Cresyl-Violett angefärbt. Um eine spätere Unterscheidung zwischen lädierten Axonen und Somata durchführen zu können, wurde eine weitere Anfärbung nach der modifizierten Heidenhain-Technik (Hutchins und Weber, 1982) vorgenommen. Im Anschluß an diese Verfahren erfolgte eine lichtmikroskopische (Leitz, Orthoplan) Analyse der Positionen der Stimulationselektroden und des Ausmaßes der Läsion. Die histologische Auswertung legte zur besseren Interpretation der Daten aufgrund zweier unabhängiger Auswerterratings eine Aufteilung der Tiere in zwei Gruppen nahe. Die erste Gruppe bestand aus 4 Tieren und zeigte ein kleineres Läsionsausmaß als die zweite Gruppe. Die zweite Gruppe bestand aus 6 Tieren. Für die spätere Darstellung wird die Terminologie "kleine Läsionsgruppe" und "große Läsionsgruppe" verwendet.

II.1.10.2 Statistische Auswertung

II.1.10.2.1 Formalisierung der Fragestellung

Es sei I_{100} diejenige Stimulationsintensität, für die aufgrund der Raten-Intensitätsfunktion eine Selbstreizrate von 100% und I_{25} diejenige Stimulationsintensität, für die eine Selbstreizrate von 25% zu t=21 Testsitzungen nach der Läsion vorhergesagt wurde.

Für jedes der n=10 Versuchstiere liegen nach der Läsion m=4 Meßwertreihen über 21 Tage vor:

m(1) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die linke Stimulationselektrode mit hoher Stromintensität,

m(2) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die rechte Stimulationselektrode mit hoher Stromintensität,

m(3) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die linke Stimulationselektrode mit niedriger Stromintensität und

m(4) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die rechte Stimulationselektrode mit niedriger Stromintensität.

Für jede der Meßreihen wird für jedes Tier angenommen, daß sie sich durch eine Regressionsbeziehung der Form:

$$X(t) = f(t) + E(t)$$

darstellen läßt. Jeder Meßwert X(t) zum Zeitpunkt t wird dann durch eine spezielle Funktion f(t) und einem Meßfehler E(t), die beide wiederum von t abhängig sind, vorhergesagt.

In Bezug auf die von Krauth (1980) vorgeschlagene nicht-parametrische Analyse von Verlaufskurven wird für die Funktion f(t) angenommen, daß sie sich durch eine gewichtete Summe orthogonaler Polynome approximieren läßt.

Speziell soll gelten : $f(t) = \alpha_0 P_0 + \alpha_1 P_1(t)$

Für die hier zu betrachtenden Polynome wird somit angenommen, daß sie maximal 1.Grades sind. Dabei gilt:

$$P_0 = 1 \text{ und } P_1(t) = t_k - \bar{t}\ ;\ k = 1,..,21;\ \bar{t} = \frac{1}{21} \sum_{k=1}^{21} t_k$$

Für die 4 Meßwertreihen soll gelten:

$$\begin{aligned}
f_{m_1}(t) &= \alpha_0(\text{LäL;StL;I}_{100}) + \alpha_1(\text{LäL;StL;I}_{100})P_1(t)\\
f_{m_2}(t) &= \alpha_0(\text{LäL;StR;I}_{100}) + \alpha_1(\text{LäL;StR;I}_{100})P_1(t)\\
f_{m_3}(t) &= \alpha_0(\text{LäL;StL;I}_{25}) + \alpha_1(\text{LäL;StL;I}_{25})P_1(t)\\
f_{m_4}(t) &= \alpha_0(\text{LäL;StR;I}_{25}) + \alpha_1(\text{LäL;StR;I}_{25})P_1(t)\ ,
\end{aligned}$$

falls das Tier in der linken Hemisphäre lädiert wurde und

$$\begin{aligned}
f_{m_1}(t) &= \alpha_0(\text{LäR;StL;I}_{100}) + \alpha_1(\text{LäR;StL;I}_{100})P_1(t)\\
f_{m_2}(t) &= \alpha_0(\text{LäR;StR;I}_{100}) + \alpha_1(\text{LäR;StR;I}_{100})P_1(t)\\
f_{m_3}(t) &= \alpha_0(\text{LäR;StL;I}_{25}) + \alpha_1(\text{LäR;StL;I}_{25})P_1(t)\\
f_{m_4}(t) &= \alpha_0(\text{LäR;StR;I}_{25}) + \alpha_1(\text{LäR;StR;I}_{25})P_1(t)\ ,
\end{aligned}$$

falls das Tier in der rechten Hemisphäre lädiert wurde.

Zur Abkürzung wird gesetzt:

$$\begin{aligned}
\alpha_{01} &= \alpha_0(\text{LäL;StL;I}_{100}) \quad , \quad \alpha_{05} = \alpha_0(\text{LäR;StL;I}_{100})\\
\alpha_{02} &= \alpha_0(\text{LäL;StR;I}_{100}) \quad , \quad \alpha_{06} = \alpha_0(\text{LäR;StR;I}_{100})\\
\alpha_{03} &= \alpha_0(\text{LäL;StL;I}_{25}) \quad , \quad \alpha_{07} = \alpha_0(\text{LäR;StL;I}_{25})\\
\alpha_{04} &= \alpha_0(\text{LäL;StR;I}_{25}) \quad , \quad \alpha_{08} = \alpha_0(\text{LäR;StR;I}_{25})
\end{aligned}$$

sowie:

$$\begin{aligned}
\alpha_{11} &= \alpha_1(\text{LäL;StL;I}_{100}) \quad , \quad \alpha_{15} = \alpha_1(\text{LäR;StL;I}_{100})\\
\alpha_{12} &= \alpha_1(\text{LäL;StR;I}_{100}) \quad , \quad \alpha_{16} = \alpha_1(\text{LäR;StR;I}_{100})\\
\alpha_{13} &= \alpha_1(\text{LäL;StL;I}_{25}) \quad , \quad \alpha_{17} = \alpha_1(\text{LäR;StL;I}_{25})\\
\alpha_{14} &= \alpha_1(\text{LäL;StR;I}_{25}) \quad , \quad \alpha_{18} = \alpha_1(\text{LäR;StR;I}_{25}).
\end{aligned}$$

Da gemäß der Fragestellung nur eine allgemeine gerichtete Veränderung der Selbstreizrate nach der Läsion untersucht werden sollte, wurden zur signifikanzstatistischen Überprüfung lediglich die Niveaus der Meßwertreihen für jedes Tier bei Stimulation durch die linke bzw. rechte Elektrode herangezogen. Die entsprechenden Hypothesen lassen sich anhand der obigen Darstellungen wie folgt formulieren:

$$H_0 = \{(\alpha_{03}, \alpha_{04}, \alpha_{07}, \alpha_{08}) : \alpha_{03} + \alpha_{08} \geq \alpha_{04} + \alpha_{07}\} \cup \{(\alpha_{01}, \alpha_{02}, \alpha_{05}, \alpha_{06}) : \alpha_{01} + \alpha_{06} \geq \alpha_{02} + \alpha_{05}\};$$

$$H_A = \{(\alpha_{03}, \alpha_{04}, \alpha_{07}, \alpha_{08}) : \alpha_{03} + \alpha_{08} < \alpha_{04} + \alpha_{07}\} \cap \{(\alpha_{01}, \alpha_{02}, \alpha_{05}, \alpha_{06}) : \alpha_{01} + \alpha_{06} < \alpha_{02} + \alpha_{05}\}$$

Die Nullhypothese besteht somit aus der Vereinigung, die Alternativhypothese aus dem Durchschnitt zweier Parametermengen. Die Summation der Parameter in den Ungleichungen der Null- und Alternativhypothese ergibt sich daraus, daß im Folgenden nicht mehr zwischen einer Läsion in der linken und rechten Hemisphäre unterschieden wird. Die Bildung der Vereinigungsmenge in der Nullhypothese besagt, daß die Nullhypothese dann gültig ist, wenn bei ipsilateraler Stimulation entweder das Niveau der Meßwertreihe bei Stimulation mit I=25% oder bei Stimulation mit I=100% höher ist als das bei entsprechender kontralateraler Stimulation. Die komplementär formulierte Alternativhypothese ist so gestaltet, daß die Nullhypothese dann abzulehnen ist, falls bei ipsilateraler Stimulation sowohl mit I=25% als auch mit I=100% die Niveaus der Meßwertreihen niedriger liegen als die bei entsprechender kontralateraler Stimulation.

Unter der Bedingung, daß die Meßzeitpunkte t_k , k = 1,...,21, fehlerfrei gemessen wurden, stellen die empirischen Mittelwerte a_{0j} und die empirischen linearen Regressionskoeffizienten a_{1j}

erwartungstreue Punktschätzungen für die Parameter α_{0j} und α_{1j} ; j = 1,...,8, dar. Unter Verwendung der Holm' schen Alpha-adjustierung (Holm, 1979) läßt sich, anhand der von Krauth (1983) vorgeschlagenen Version des von Lam und Longnecker (1983) beschriebenen modifizierten Wilcoxon Rang-Summen Test für paarige Daten, die obige Nullhypothese mit einer Irrtums-wahrscheinlichkeit von α^* bzw. α^{**} ablehnen, falls:

$$T_1(x) = \frac{\left\{ \sum_{i=1}^{n_l} R_{a_{03i}} + \sum_{i=1}^{n_r} R_{a_{08i}} - (n_l+n_r)*(n_l+n_r+0.5) \right\} \sqrt{12}}{\sqrt{(n_l+n_r)^2 \ (2\,(n_l+n_r)+1)\ (1-R_p)}} > z_{1-\alpha^*}$$

und

$$T_2(x) = \frac{\left\{ \sum_{i=1}^{n_l} R_{a_{01i}} + \sum_{i=1}^{n_r} R_{a_{06i}} - (n_l+n_r)*(n_l+n_r+0.5) \right\} \sqrt{12}}{\sqrt{(n_l+n_r)^2 \ (2\,(n_l+n_r)+1)\ (1-R_p)}} > z_{1-\alpha^{**}}.$$

Dabei bezeichnen $R_{a_{01i}}$, $R_{a_{03i}}$, $R_{a_{06i}}$ und $R_{a_{08i}}$ die Ränge der a_{01i} , a_{03i} , a_{06i} und a_{08i} in der gemeinsamen Stichprobe. n_l und n_r bezeichnet die Anzahl der Tiere mit einer Läsion in der linken (l) bzw. rechten (r) Hemisphäre und R_p den empirischen Produkt-Moment- Korrelationskoeffizient zwischen den Rängen der (a_{01i}, a_{03i}, a_{06i}, a_{08i}) und denen der (a_{02i}, a_{04i}, a_{05i}, a_{07i}) in der gemeinsamen Stichprobe.

Gemäß der Holm'schen Adjustierungsprozedur ist - bei einer Irrtumwahrscheinlichkeit von α = 5% - α^* = 0.025 und α^{**} = 0.05 zu wählen, falls $T_1(x) > T_2(x)$ und α^* = 0.05 bzw. α^{**} = 0.025, falls $T_2(x) > T_1(x)$.

Zur Vereinfachung der folgenden Darstellungen wird für die Bedingung (a_{01i} , a_{03i} , a_{06i} , a_{08i}) der Terminus "ipsilateral" zur Läsion und für die Bedingung (a_{02i} , a_{04i} , a_{05i} , a_{07i}) der Terminus "kontralateral" zur Läsion verwendet.

II.1.11 Ergebnisse

Die Ergebnisse beziehen sich auf 10 Versuchstiere, die sowohl bilaterales Selbstreizverhalten zeigten als auch eine Läsion in der POA aufwiesen.

II.1.11.1 Histologische Befunde

Wie unter II.1.10.1 dargestellt wurde, war das Läsionsausmaß in den 10 Tieren unterschiedlich: Bei 4 Tieren konnte die saggitale Läsionsebene im rostralen Bereich zwischen A: 8.74 IAL und A: 8.6 IAL, im caudalen Bereich zwischen A: 7.2 IAL und A: 6.44 IAL (Paxinos und Watson, 1986) festgelegt werden. Bei diesen Tieren war vom Bereich der POA fast ausschließlich die LPOA betroffen. Neuronale Degenerationen und Gliosis zeigten sich jedoch auch im Bereich des Nucleus accumbens, des Globus Pallidus und - in einer minimalen Ausdehnung - im Bereich der Pars hypothalamica anterioris. Abbildung 1 zeigt schematisch die Ausdehnung einer solchen Läsion für das Tier Nr. 3.

Bei den restlichen 6 Tieren lag die saggitale Läsionsebene im rostralen Bereich von A: 9.2 IAL bis A: 8.74 IAL und in ihrer caudalen Ausdehnung zwischen A: 6.7 IAL und A: 6.2 IAL (Paxinos und Watson, 1986). Neuronale Degenerationen zeigten sich hier sowohl in der gesamten LPOA und - in geringem Ausmaß - auch in der MPOA. Darüber hinaus waren auch der Nucleus Accumbens, der Globus Pallidus, die Area hypothalamica, pars anterioris und - minimal - die Area hypothalamica, pars lateralis betroffen. In keinem Fall war die Gliosis jedoch bis zum Implantationsort der Stimulationselektroden vorgedrungen. Abbildung 2 zeigt schematisch das Ausmaß einer solchen Läsion für das Tier Nr. 7.

Abbildung 3 zeigt eine photomikroskopische Aufnahme der neuronalen Degeneration und Gliosis nach einer Ibotensäureinjektion für die lädierte (rechte) und intakte (linke) POA.

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer repräsentativen "kleineren" Läsion (Tier Nr. 3)

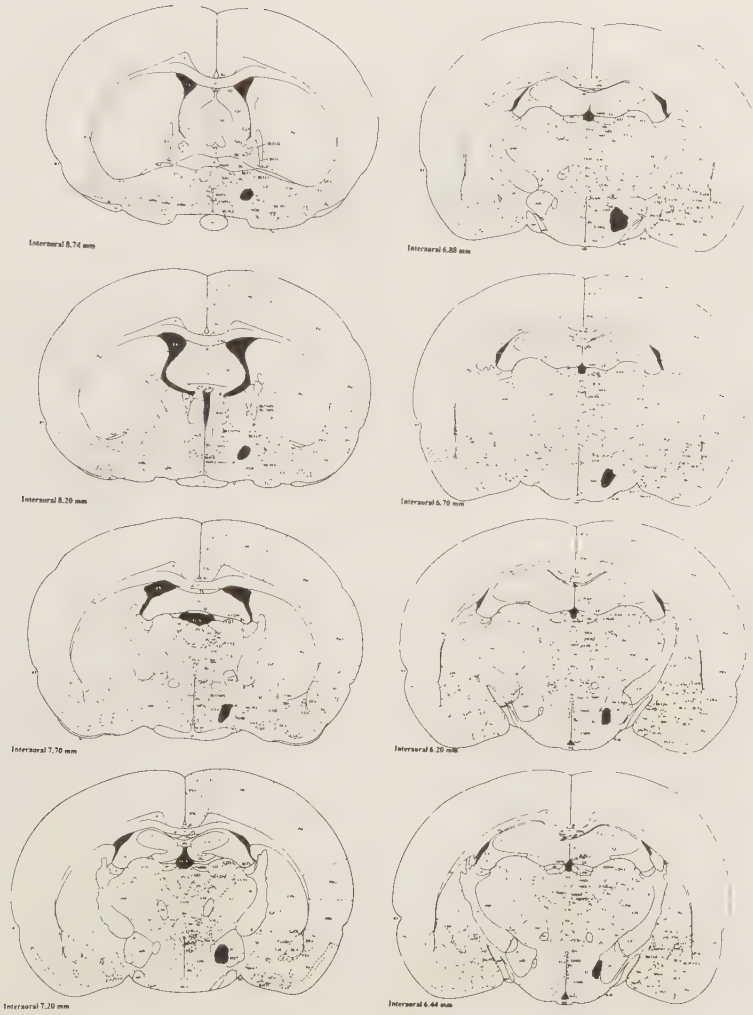


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer repräsentativen "größeren" Läsion (Tier Nr. 7)

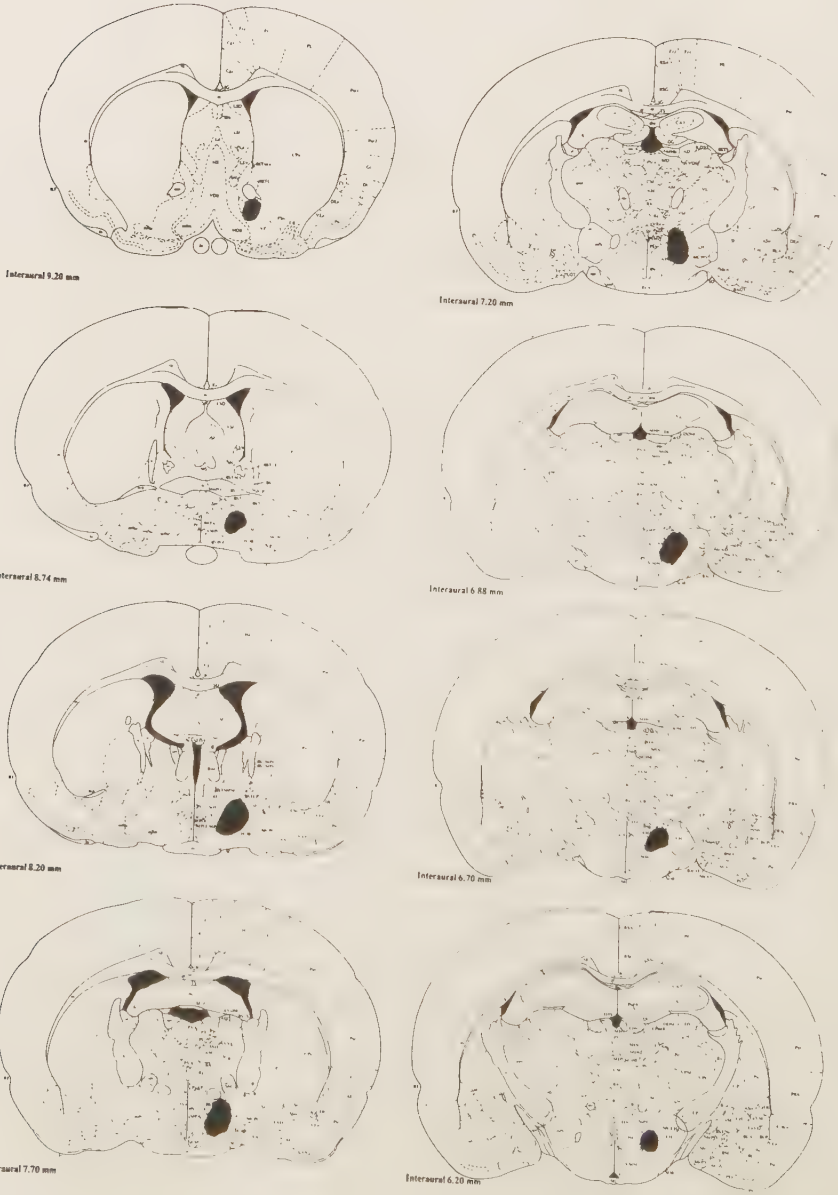
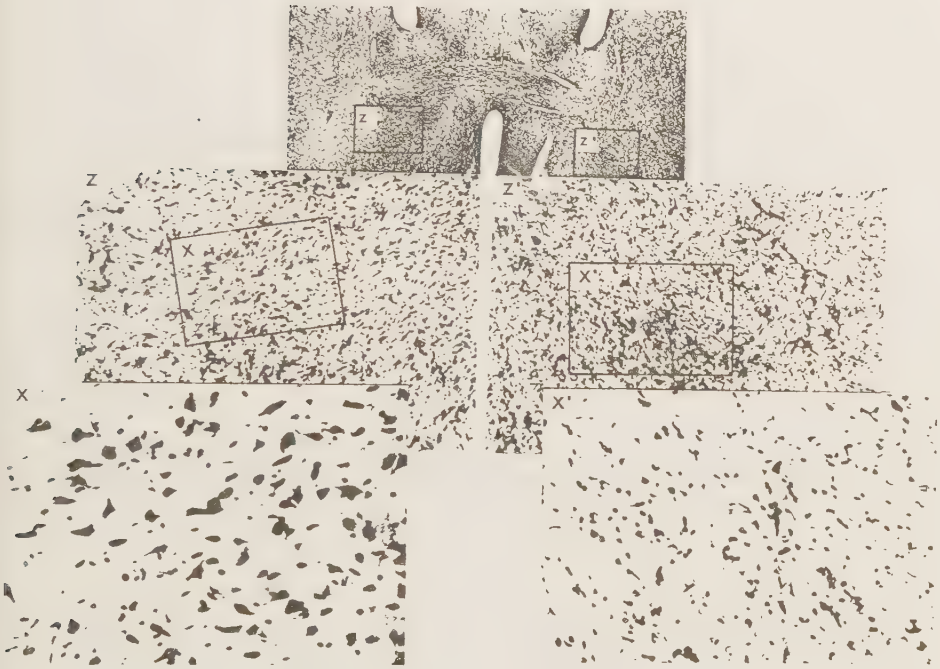


Abbildung 3: Lichtmikroskopische Aufnahme der neuronalen Degeneration im Gebiet der POA nach einer unilateralen Ibotensäureinjektion. (links: intakte Hemisphäre; rechts: lädierte Hemisphäre)



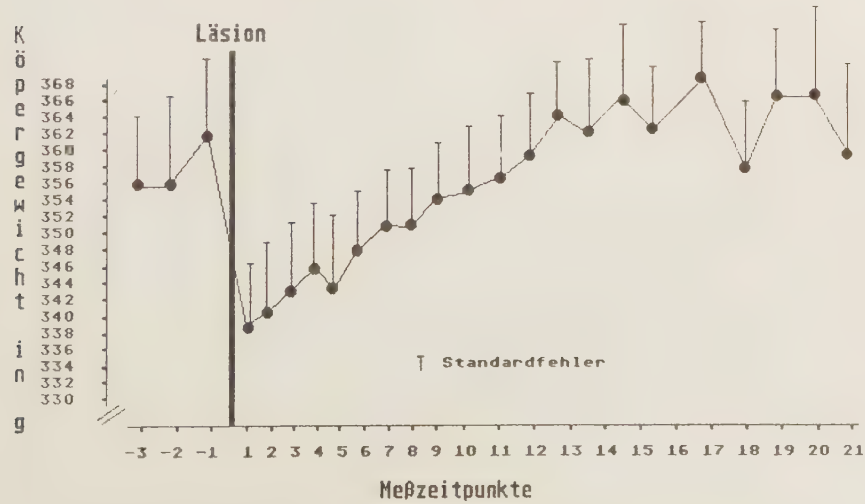
In den weiteren Darstellungen wird für die oben erwähnten 4 Tiere der Terminus "kleine Läsions-Gruppe", für die restlichen 6 Tiere der Terminus "große Läsions-Gruppe"verwendet. Diese Terminologie bezieht sich nicht auf die saggitale Läsionsebene, sondern auf das Ausmaß der Degenerationen in den Strukturen POA, Nucleus Accumbens, Globus Pallidus und Area hypothalamica, pars anterioris.

II.1.11.2 Generelle Verhaltensbeobachtungen

Bei keinem der Tiere zeigten sich länger andauernde Verhaltensbeeinträchtigungen. Die rektal gemessene Körperkerntemperatur schien im Mittel am ersten Tag nach der Läsion im Vergleich zu den Ausgangswerten leicht angestiegen zu sein (Tabelle A1), blieb jedoch während der folgenden 20 Tage innerhalb der physiologischen Grenzen (Abbildung 4). Das Körpergewicht der Tiere war während der ersten 6 Tage nach der Läsion im Mittel um 10g bis 15g erniedrigt und erreichte ab dem 7. Tag nach der Läsion wieder seinen Ausgangswert (Tabelle A2 und Abbildung 5). Unsystematisch erhobene neurologische Tests (Überprüfung des Flexions-, Greif- und Aufrichtungsreflexes; Bureš , Burešová und Huston, 1983) zeigten keine Auffälligkeiten.

Abbildung 4: Prä- und postoperativ rektal gemessene Körperkerntemperatur (in Grad Celsius) gemittelt über alle Tiere für 3 Tage vor und 21 Tage nach der Läsion

Abbildung 5: Prä- und postoperatives Körpergewicht (in g) gemittelt über alle Tiere für 3 Tage vor und 21 Tage nach der Läsion



II.1.11.3 Selbstreizverhalten

Die Daten für das Selbstreizverhalten werden anhand der absoluten Hebeldruckhäufigkeiten vor und nach der Läsion dargestellt. Tabelle A3 zeigt die Hebeldruckhäufigkeiten über die letzten 3 Tage vor der Läsion zu den Intensitäten, für die anhand der linearen Regression eine Hebeldruckrate von 25% und 100% vorhergesagt worden war. Anhand der aufgeführten Polynomialkoeffizienten ist ersichtlich, daß aufgrund des Parallelisierungsverfahrens keine größeren Unterschiede zwischen den Selbstreizraten durch die ipsilateral und kontralateral zur Läsion gelegenen Stimulationselektroden vor der Läsion bestehen. Dies gilt für beide Stimulationsintensitäten. Tabellen A4 und A5 zeigen die Hebeldruckhäufigkeiten über 21 Tage nach der Läsion zu den beiden verwendeten Stimulationsintensitäten. Für die höhere Stimulationsintensität (I_{100}) ergibt sich ein signifikanter Unterschied, $p < 0.0035$ (modifizierter Wilcoxon Rang-Summen-Test), im Selbstreizverhalten für die Stimulation zwischen der ipsilateral und kontralateral zur Läsion gelegenen Elektrode (Abbildung 7). Dieser Unterschied ist dadurch bedingt, daß die Hebeldruckhäufigkeit für die Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode erheblich gegenüber den Ausgangslagenwerten abgesunken ist (Tabelle A3 und A5). Das Selbstreizverhalten für die Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode ist nur gering beeinträchtigt.

Bei der niedrigeren Stmulationsintensität (I_{25}) zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p < 0.00000029$, modifizierter Wilcoxon Rang-Summen-Test) zwischen dem Selbstreizverhalten für die ipsi- und kontralaterale Stimulation (Abbildung 6). Ein Vergleich mit den Ausgangslagenwerten zeigt, daß sowohl das Selbstreizverhalten bei ipsilateraler als auch bei kontralateraler Stimulation nach der Läsion abgesunken ist. Wiederum ist der Unterschied nach der Läsion vornehmlich auf eine Beein-

Abbildung 6: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 3 Tage vor und 21 Tage nach der Läsion bei Stimulation mit I_{25}

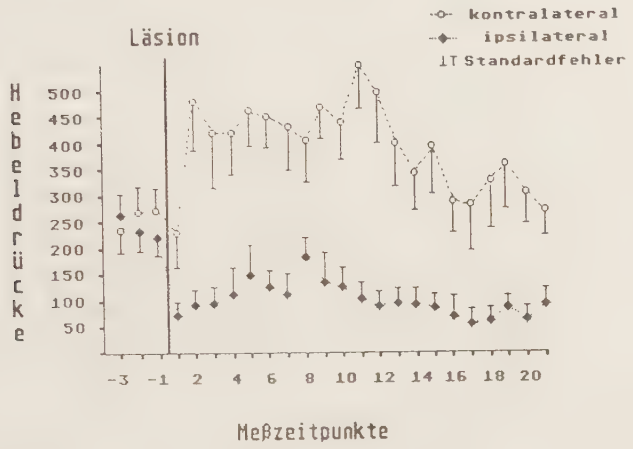
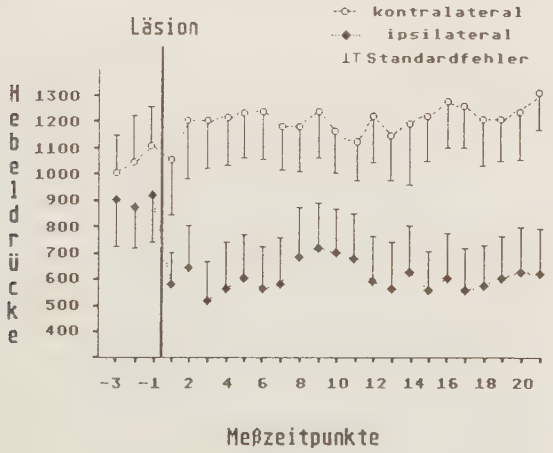


Abbildung 7: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 3 Tage vor und 21 Tage nach der Läsion bei Stimulation mit I_{100}



trächtigung des Selbstreizverhaltens bei die Stimulation durch die ipsilaterale Elektrode zurückzuführen (Tabelle A3 und A4). Die miterhobenen empirischen Regressionskoeffizienten (linearer Trend) zeigen für beide Stimulationsintensitäten keine größeren Unterschiede nach der Läsion (Tabelle A4 und A5). Somit ist die unter II.1.10.2 formulierte Nullhypothese abzulehnen.

Ein Vergleich der "kleinen Läsions-Gruppe" mit der "großen Läsions-Gruppe" zeigt bei ipsilateral zur Läsion gelegener Stimulation nur geringe Effekte (Tabelle A4 und A5; Tiere Nr. 1-4 versus Tiere Nr. 5-10) für beide Stimulationsintensitäten (Abbildung 8 und 10). Der Vergleich für die kontralateral zur Läsion gelegene Stimulation zeigt ebenfalls nur geringe Unterschiede zwischen den beiden "Gruppen" für die niedrige Stimulationsintensität (I_{25} ; Tabelle A4 und A5; Tiere Nr. 1-4 versus Tiere Nr. 5-10 und Abbildung 9). Bei kontralateral zur Läsion gelegener Stimulation mit der höheren Stimulationsintensität (I_{100}) treten merkliche Unterschiede zwischen den beiden "Gruppen" auf (Tabelle A4 und A5; Tiere Nr. 1-4 versus Tiere Nr. 5-10 und Abbildung 11).

Abbildung 8: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 21 Tage nach der Läsion bei ipsilateraler Stimulation mit I_{2S} für die Tiere mit einer "kleinen" bzw. mit einer "großen" Läsion

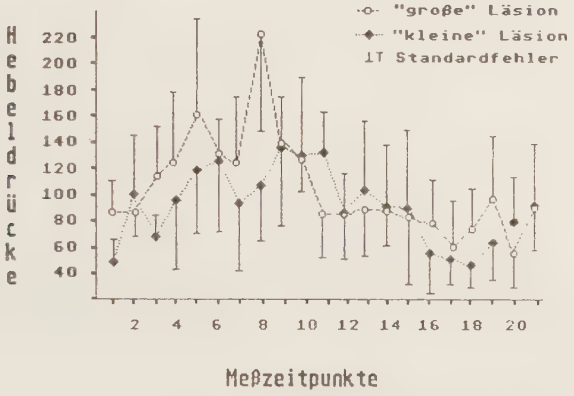


Abbildung 9: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 21 Tage nach der Läsion bei kontralateraler Stimulation mit I_{2S} für die Tiere mit einer "kleinen" bzw. mit einer "großen" Läsion

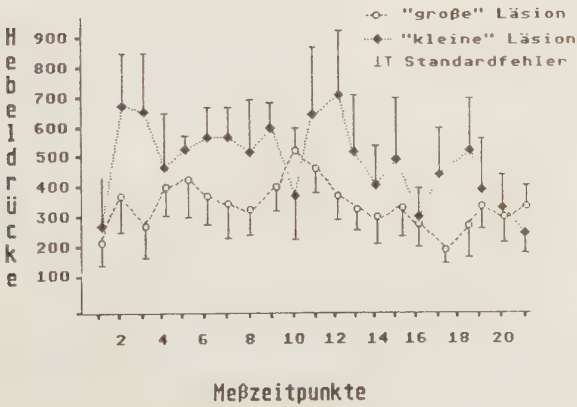


Abbildung 10: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 21 Tage nach der Läsion bei ipsilateraler Stimulation mit I_{100} für die Tiere mit einer "kleinen" bzw. mit einer "großen" Läsion

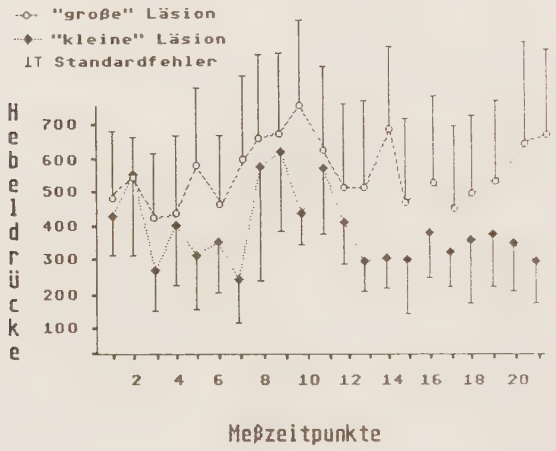
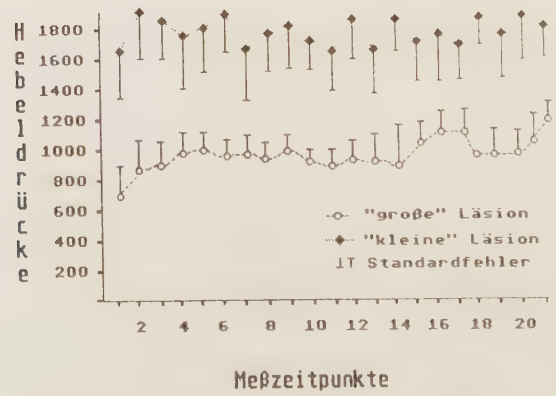


Abbildung 11: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 21 Tage nach der Läsion bei kontralateraler Stimulation mit I_{100} für die Tiere mit einer "kleinen" bzw. mit einer "großen" Läsion



II.1.12 Diskussion

In diesem Experiment wurde nachgewiesen, daß eine unilaterale Zerstörung der Zellkörper der POA durch das spezifische Neurotoxin Ibotensäure zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen der lateral-hypothalamischen Selbstreizrate für die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Stimulation führt. Das Selbstreizverhalten wurde dabei in täglichen Testsitzungen von 10 Minuten über einen Testzeitraum von 21 Tagen gemessen. Der Unterschied in den Hebeldruckhäufigkeiten zeigte sich bei zwei verwendeten Stimulationsintensitäten, die - aufgrund einer Regressionbeziehung zwischen Hebeldruckhäufigkeiten und Stimulationsintensitäten - in der Ausgangslage ermittelt worden waren. Dazu wurden die Tiere mit zwei Stromintensitäten stimuliert, von denen die eine (I_{100}) eine Hebeldruckhäufigkeit kontrollierte, die eine - unter Ausgangslagenbedingungen - vorhergesagte Selbstreizrate von 100% kontrollierte. Die zweite Stimulationsintensität kontrollierte ihrerseits eine vorhergesagte Hebeldruckhäufigkeit von 25%. Der Unterschied zwischen den beiden Stimulationsorten war - im Vergleich zu den Hebeldruckhäufigkeiten vor der Läsion - hauptsächlich auf eine Beeinträchtigung des Selbstreizverhaltens für die ipsilateral zur Läsion gelegene Stimulation zurückzuführen. Dies galt für beide Stimulationsintensitäten. Unter der niedrigeren Stimulationsintensität (I_{25}) schien dieser Unterschied ab dem 14. Tag nach der Läsion schwächer zu werden. Dies beruhte auf einer Abnahme der Selbstreizrate für die kontralateral zur Läsion gelegene Stimulation, die in ihrem zeitlichen Verlauf nach der Läsion einen abnehmenden Trend aufwies. Die nach der Läsion reduzierte Hebeldruckhäufigkeit für die ipsilateral zur Läsion gelegene Stimulation zeigte in ihrem zeitlichen Verlauf nur unwesentliche Schwankungen über den Testzeitraum von 21 Tagen.

Die miterhobenen physiologischen Variablen Körperkerntemperatur und Körpergewicht zeigten nach der Läsion nur unwesentliche Veränderungen.

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen des Experimentes von Muñoz, Keller und Huston (1985) zeigt zunächst, daß die von Muñoz el al. berichtete Beeinträchtigung des Selbstreizverhaltens nach einer Radiofrequenzläsion für die ipsilateral zur Läsion gelegene Stimulation auch nach einer neurotoxischen Läsion mit Ibotensäure auftrat. Berücksichtigt man die unterschiedlichen Effekte dieser Läsionsformen, so kann geschlossen werden, daß diese Beeinträchtigung des operanten Verhaltens auch durch eine alleinige Zerstörung der Ursprungszellen im lädierten Gebiet herbeizuführen ist. Daraus kann gefolgert werden, daß entweder die bei beiden Läsionsformen betroffenen Ursprungszellen alleine für die Beeinträchtigung verantwortlich waren, oder, daß die bei der Radiofrequenzläsion mitbetroffenen "fibers of passage" die Verminderung des ipsilateralen Selbstreizverhaltens zusätzlich modulierten. In diesem Falle müßte es zwei Arten von "fibers of passage" geben, wobei der eine Fasertyp eine hemmende, der andere eine fördernde Wirkung auf LH–SS hätte. Diese zweite Möglichkeit ist jedoch weder durch die Arbeit von Muñoz et al. noch durch das hier beschriebene Experiment zu überprüfen. Für diese Annahme scheinen jedoch weitergehende Befunde der beiden hier verglichenen Experimente zu sprechen: Bei der Studie von Muñoz et al. war die Beeinträchtigung des operanten Verhaltens transient, d.h. der Unterschied zwischen dem Selbstreizverhalten für die Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode verringerte sich über die gewählte Testperiode. Diese Kompensation war vornehmlich durch einen Anstieg der Hebeldruckhäufigkeit für die Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode bedingt. In dem hier dargestellten

Experiment zeigte sich dieser Effekt nicht: das Selbstreizverhalten für die Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode blieb für beide Stimulationsintensitäten während des gesamten Testzeitraums erniedrigt. Berücksichtigt man außerdem die Tatsache, daß das Läsionsausmaß in der Studie von Muñoz et al. nicht nur hinsichtlich der Art der betroffenen morphologischen Strukturen (Zellen und Fortsätze), sondern auch in seiner räumlichen Ausdehnung wesentlich größer war als die durch die Ibotensäureinjektion bewirkte Degeneration, so erscheint eine Erklärung des unterschiedlichen Verlaufs des Selbstreizverhaltens durch Regenerationsprozesse unplausibel. In diesem Fall müßte die Radiofrequenzläsion schnellere Regenerationsprozesse in Kraft setzen als die Injektion der Ibotensäure. Berücksichtigt man die oben erwähnte zweite Möglichkeit der Einflußnahme auf das LH-SS durch die "fibers of passage", so kann eine Kompensation des Selbstreizverhaltens bei der Studie von Muñoz et al. darauf zurückzuführen sein, daß dort lateralisierte Fasern zerstört wurden, die eine primär *hemmende* Wirkung auf das LH-SS besitzen. Diese Fasern wurden in dem hier dargestellten Experiment durch die Ibotensäure nicht betroffen, so daß sie ihren lateralisierten hemmenden Einfluß auf das LH-SS weiter ausüben können. Diese Interpretation ist jedoch nur dann plausibel, wenn man über die Stärke der Beeinträchtigung des operanten Verhaltens nach einer Radiofrequenzläsion und nach einer Ibotensäureinjektion eine Aussage treffen kann.

Der in diesem Experiment gefundene Unterschied im Selbstreizverhalten zwischen der Hebeldruckhäufigkeit für die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Stimulation ist möglicherweise vom Ausmaß der Läsion abhängig. Generell schien die "kleinere" Läsion weniger zu diesem Unterschied beizutragen als die "große" Läsion. Bei Stimulation mit der niedrigeren Intensität (I_{25}) waren die Hebeldruckraten für die ipsi- und

kontralateral zur Läsion gelegene Stimulation in beiden "Gruppen" nur unwesentlich verschieden. Bei der höheren Stimulationsintensität (I_{100}) schien die Läsion jedoch das Selbstreizverhalten für die Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode in Abhängigkeit vom Läsionsausmaß differentiell zu beeinflussen. Dies galt nicht für die Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode, da hier das LH-SS in gleichem Maße beeinträchtigt blieb. Nimmt man an, daß die durch die Läsion bewirkte Verschiebung der Raten-Intensitätfunktion eine Veränderung im Ausmaß erzielter "Verstärkung" der Stimulation nach der Läsion widerspiegelt, so kann wegen dieser Befunde nicht ausgeschlossen werden, daß eine lateralisierte Beeinflussung des Selbstreizverhaltens für die Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode von einer unspezifischen motorischen und/oder wahrnehmungsmäßigen Beeinflussung überlagert war. Diese unspezifische Einflußnahme war nur von sekundärer Bedeutung, da sie die Selbstreizrate für die Stimulation durch beide Elektroden betraf. Die zusätzliche Verminderung der Hebeldruckrate für die Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode kann nur dann durch einen unspezifischen motorischen und/oder wahrnehmungsmäßigen Effekt erklärt werden, wenn man annimmt, daß die Läsion eine allgemeine und lateralisierte Beeinträchtigung der Sensumotorik bewirkt. Für diese Annahme lag in diesem Experiment jedoch keine Evidenz vor.

Unter den vorgenommenen Operationalisierungen legen die Daten dieses Experimentes vielmehr die Annahme nahe, daß durch die Läsion eine lateralisierte Beeinflussung morphologisch repräsentierter Verstärkungsmechanismen erfolgt ist. Teile dieser Verstärkungsmechanismen müssen demnach direkt durch die Ursprungszellen des lädierten Gebietes repräsentiert sein. Da die durch die Injektion der Ibotensäure erzeugte Läsion

nicht zwischen den verschiedenen neurochemischen Systemen differenziert (siehe I.4.3.2.2), kann durch das vorliegende Experiment keine spezifische Beteiligung eines bestimmten Neuromodulators an der - wie oben - operationalisierten Veränderung des Verstärkungswertes der lateral hypothalamischen Stimulation nachgewiesen werden. Allerdings erlauben die gefundenen Ergebnisse einen korrelativen Vergleich mit weiteren funktionalen Beziehungen, die für die präoptische Region nachgewiesen worden sind. Durch die Läsion betroffen waren Zellen, die aufgrund der zytologischen Definition von Jones, Burton, Saper und Swanson (1976) zum Nucleus Basalis von Meynert (NBM) zu zählen sind. Dieser Kern enthält vornehmlich cholinerge Ursprungsneurone (Mesulam, Mufson, Wainer und Levey, 1983) und ist in zahlreichen pathologischen Krankheitsbildern, wie z.B. beim Parkinsonismus (Arendt, Bigl, Arendt und Tennstedt, 1983; Candy, Perry, Perry, Irving, Blessed, Fairbain und Tomlinson, 1983), bei der Alzheimer' schen Krankheit (Arendt, Bigl, Arendt und Tennstedt, 1983; Candy, Perry, Perry, Blessed, Fairbain und Tomlinson, 1983) und bei der Pick' schen Krankheit (Yates, Simpson, Maloney und Gordon, 1980) degeneriert. Neuere Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, daß die Zerstörung dieses Teils der POA zur Beeinträchtigung verschiedener Verhaltensweisen, wie Futteraufnahme (Whishaw, Connor und Dunnett, 1985), lokomotorische Aktivität (Dubois, Mayo, Agid, LeMoal und Simon, 1985), räumliche Orientierung (Whishaw, Connor und Dunnett, 1985) und auch zur Beeinträchtigung verschiedener Lernaufgaben (Dunnett, Whishaw, Jones und Bunch, 1987; Miyamoto, Shintani, Nagaoka und Nagawa, 1985) führt. Andererseits bewirkt eine intracraniale Applikation von Substanz P in diesen Nucleus eine Verbesserung der Leistungen bei Vermeidungsaufgaben (Kafezopoulos, Holzhäuer und Huston, 1986) und hat darüber hinaus "verstärkende" Eigenschaften bei operanten Aufgaben (Huston, persönliche Mitteilung). Diese Befunde

sprechen dafür, daß Teilgebiete des in dieser Arbeit zerstörten Areals direkt oder indirekt in "Verstärkungsprozesse" eingebunden sind.

Da die Zerstörung der POA nicht zur vollständigen Ausschaltung von "Verstärkungsprozessen" geführt hat, kann sie keine für den Verstärkungsmechanismus notwendige Struktur darstellen. In diesem Zusammenhang ist die Frage interessant, mit welchen anderen Strukturen, für die ebenfalls eine "Beteiligung" an "Verstärkungsprozessen" nachgewiesen worden ist, Verbindungen zur POA bestehen. Die cholinergen Ursprungszellen des NBM besitzen vor allem in das Telencephalon aufsteigende Fasern. Eine Beteiligung des Telencephalons, insbesondere des medio-frontalen Cortex an "Verstärkungsprozessen" ist vielfach nachgewiesen worden (Colle und Wise, 1987; Velley, 1986a). Die Verbindung zu diesen Strukturen ist jedoch weniger interessant, da die Eliminationsexperimente von Huston und Borbély (1973, 1974) bereits darauf hingewiesen haben, daß das Telencephalon keine notwendige Struktur für das Erlernen operanter Aufgaben darstellt. Absteigend ist die POA mit einer Reihe von Strukturen verbunden, die entlang der diencephalen-mesencephalen Achse angeordnet sind. Sowohl decussierende als auch ipsilateral verlaufende Verbindungen sind zwischen der POA und dem anterioren Hypothalamus (Swanson, 1976), dem lateralen Hypothalamus (Berk und Finkelstein, 1981; Saper, Swanson und Cohen, 1979; Swanson, 1976), dem lateralen Septum (Meibach und Siegel, 1977; Swanson, 1976), der Area tegmentalis ventralis (Beckstead, Domesick und Nauta, 1979) und dem Nucleus tegmenti pedunculopontinus (Mogenson, Swanson und Wu, 1985; Morell, Greenberger und Pfaff, 1981; Swanson, Mogenson und Gerfen, 1984) nachgewiesen worden. Die Vernetzung dieser Strukturen könnte ein morphologisches System darstellen, das eine entscheidende Beziehung zum "Verstärkungsmechanismus" aufweist. Für die Art dieser Vernetzung könnte das von Szabó (1973; Szabó,

Lenard und Kosaras, 1974) vorgeschlagene System der Pfad-Neurone zwischen der POA und dem lateralen Hypothalamus von Bedeutung sein.

II.2 Lateralisierte funktionale Beziehungen zwischen dem Gebiet des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus und lateral-hypothalamischer Verstärkung

Unter I.4.2.3 ist bereits auf die anatomische, physiologische und biochemische Bedeutung des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (PPN) hingewiesen worden. In Zusammenhang mit Verstärkungsprozessen ist das mesencephale Gebiet, in dem dieser Kern liegt, interessant, da Teile dieses Areals, ebenso wie Teile der POA, bei bestimmten humanpathologischen Krankheitsformen degeneriert sind (Garcia-Rill, 1986) und außerdem elektrische Hirnreizverstärkung für die Stimulation dieses Gebietes nachgewiesen worden ist (Crow, 1974; Huston, Grimm und Ornstein, 1984; Olds, 1956; Routtenberg und Malsbury, 1969; Simon, LeMoal und Cardo, 1975; Wolfle, Mayer, Carder und Liebeskind, 1971). In Bezug auf lateral-hypothalamisches Selbstreizverhalten (LH-SS) haben die Ergebnisse der Eliminationsexperimente von Huston (als Übersichtsartikel siehe Huston, 1982) darauf hingewiesen, daß ein morphologisches Substrat, das "Verstärkung" moduliert, auf der diencephal-mesencephalen Achse organisiert sein könnte. Verschiedene Transsektionsstudien (Huston, Ornstein und Lehner, 1982; Huston, Grimm und Ornstein, 1984; Mueller, Huston und Pritzel, 1981; Pritzel, Huston und Buscher, 1983) legen darüber hinaus die Annahme nahe, daß dieses Substrat der "Verstärkung" descendierend angelegt ist, wobei insbesondere decussierende Fasersysteme eine Rolle spielen. Sowohl der Hypothalamus als auch die POA verfügen über ausgeprägte descendierende Verbindungen ins Mesencepha-

lon, die entweder im Gebiet des PPN terminieren oder durch dieses Areal hindurchziehen und dabei kollaterale Kontakte eingehen (Conrad und Pfaff, 1976a; Crosby und Woodburne, 1951; Guillery, 1943; Hosoya und Matsushita, 1981; Mogenson, Swanson und Wu, 1985; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984; Woodburne, Crosby und McCotter, 1951). Ein Teil dieser Verbindungen decussiert entweder in der Commissura supraoptica, pars Ganser (Minderhoud, 1967; Palkowitz und Zaborsky, 1979) oder in der Commissura von Forel (Crosby und Woodburne, 1951).

In den folgenden zwei Experimenten sollte untersucht werden, welchen Einfluß eine unilaterale Radio-Frequenzläsion (Experiment 2) und eine unilaterale Injektion des spezifischen Neurotoxins N-Methyl-DL—Aspartat (Experiment 3) in das Gebiet des PPN auf LH-SS haben.

II.2.1 Unilaterale Zerstörung des Gebietes des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus durch eine Radio-Frequenzläsion

II.2.1.1 Hypothese

Unter Annahme der besonderen Bedeutung decussierender Fasersysteme wurde für das LH—SS nach einer unilateralen Zerstörung des PPN folgende Hypothese formuliert:

> *Eine unilaterale Radio-Frequenzläsion des Gebietes des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus bewirkt eine kontralaterale Beeinträchtigung des mit einer Raten-Intensitäts-Funktion gemessenen lateral-hypothalamischen Selbstreizverhaltens.*

II.2.1.2 Unabhängige Variablen

Drei unabhängige Variablen wurden experimentell variiert: die Durchführung einer unilateralen Radio-Frequenzläsion auf den Stufen rechte und und linke Hemisphäre, die Stimulation des lateralen Hypothalamus auf den Stufen Stimulation der rechten und linken Hemisphere und die Applikation der Stimulationsintensität auf den Stufen 100%, 75% und 56.25% einer vorher ermittelten "optimalen" Stimulationsintensität (siehe II.2.1.7). In den weiteren Darstellungen wird in Bezug auf die lädierte Hemisphäre der Terminus "ipsilaterale Stimulation" für die Stimulation des lateralen Hypothalamus verwendet, der in der gleichen Hemisphäre wie die Läsion lokalisiert ist. Der Terminus "kontralaterale Stimulation" bezieht sich auf die Stimulation des lateralen Hypothalamus, der in der zur Läsion entgegengesetzten Hemisphäre liegt.

II.2.1.3 Abhängige Variable

Als abhängige Variable wurde eine Raten-Intensitätsfunktion des lateral-hypothalamischen Selbstreizverhaltens betrachtet. Dazu wurde zunächst eine "optimale" Stimulationsintensität ermittelt, die ein Maximum an operantem Hebeldrücken kontrollierte. Diese Stimulationsintensität wurde dann mit I_{100} beziffert. Desweiteren wurde die Selbstreizrate gemessen, die sich bei der Stimulation mit einer Intensität von 75% (I_{75}) und 56.25% (I_{56}) der I_{100} ergab. Die Ermittlung der abhängigen Variable wurde entsprechend den Bedingungen des interhemisphärischen Kontrollverfahrens (siehe I.5.1.2) durchgeführt.

II.2.1.4 Versuchsplan

Gemäß der Definition der unabhängigen und abhängigen Variablen lag dem Experiment ein dreifaktorielles quasi-experimentelles Design mit Meßwiederholung auf dem zweiten (Stimulation des lateralen Hypothalamus) und dritten Faktor (Stimulationsintensität) zugrunde.

Zur Verbesserung der internen Validität wurde die Arbeit mit zwei Versuchsleitern durchgeführt. Wie im Experiment 1 wurde dadurch sichergestellt, daß derjenige Versuchsleiter, der die Tiere testete, nicht wußte, in welcher Hemisphäre die Läsion durchgeführt worden war. Als zweiter Versuchsleiter diente - neben dem Autor dieser Arbeit - Herr Markus Schugens.

II.2.1.5 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden adulte männliche Wistar-Ratten mit einem präoperativen Körpergewicht von 250-320g ausgewählt. Die Lieferung der Tiere erfolgte vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht der Universität Düsseldorf. Während des gesamten Experimentes wurden die Tiere unter Standard-Laborbedingungen mit freiem Zugang zu Futter (Altromin Pressfutter) und Wasser in einem Hell-Dunkel Zyklus von 12h/12h gehalten.

II.2.1.6 Implantation der Stimulationselektroden

Zu Beginn des Experimentes wurden bei allen Tieren die Stimulationselektroden bilateral implantiert. Die Anästhesie erfolgte mit einer intraperitonealen Gabe von 3ml/kg Körpergewicht Equithesin (zur näheren Zusammensetzung, siehe II.1.6). Die Implantation der rostfreien bipolaren Stimulationselektroden (Plastic Products, M301/1; nähere Beschreibung unter II.1.6) erfolgte in einem stereotaktischen Gerät (David Kopf). Die dreidimensionalen Koordinaten des Implantationszieles ergaben

sich nach dem Atlas von Paxinos und Watson (1986) zu A: 6.8 IAL; L: 1.8; H: 1.6 IAL. Die Fixierung des Implantats erfolgte an 4 in die Schädelkalotte eingebrachten Ankerschrauben unter Verwendung von medizinischem Zahnzement (Paladur).

II.2.1.7 Bestimmung der Raten-Intensitätsfunktion

Nach der Implantation der Stimulationselektroden wurde den Versuchstieren eine postoperative Rekonvaleszenzzeit von 7 Tagen zugestanden. Im Anschluß daran wurde, gemäß dem unter II.1.7 beschriebenen Verfahren, operantes Selbstreizverhalten ausgeformt und - nach einer 3tägigen Stabilisierung dieses Verhaltens - eine "optimale" Stimulationsintensität für jede Elektrode ermittelt. Die optimalen Stimulationsintensitäten lagen für alle 10 Tiere (d.h. 20 Elektroden) im Bereich von 60-100µA. In einer 5tägigen Ausgangslagenmessung wurde in 30minütigen Testsitzungen das Selbstreizverhalten zu 3 verschiedenen Stimulationsintensitäten gemessen. Bezogen auf die "optimale" Stimulationsintensität wurden dazu diejenigen Reizströme verwendet, deren Intensität 100%, 75% und 56.25% (=75% von 75%) derjenigen der "optimalen" Intensität entsprach. Nach jeder Testsitzung von 30 Minuten folgte stets eine Extinktionsphase von 15 Minuten und eine weitere Pause von 30 Minuten, während der die Tiere in ihre Einzelkäfige gesetzt wurden. Die Elektrode, durch die zuerst stimuliert werden sollte und die Folge der Darbietungsserie der Stimulationsintensitäten (beginnend mit 100% oder 56.25%) wurde täglich für jedes Tier per Münzwurf bestimmt. Die Abfolge war jedoch so gewählt, daß alle 3 Intensitäten immer für eine Elektrode nacheinander, mit den entsprechenden Pausen von 15 Minuten Extinktion und 30 Minuten Aufenthalt im Einzelkäfig, dargeboten wurden. Somit wurden für jedes Tier täglich 6 Testsitzungen (3 für jede Elektrode) durchgeführt. Als Bezugswerte für die Interpretation

der Daten gingen die Hebeldruckraten der Messungen der letzten 3 Tage vor der Läsion in die Analyse ein.

Es ist hier darauf hinzuweisen, daß im Experiment 2 eine andere Form einer Raten-Intensitäts-Funktion betrachtet wurde als im Experiment 1. Im Experiment 1 wurden die Stimulationsintensitäten I_{100} bzw. I_{25} so gewählt, daß sie 100% bzw 25% einer unter "optimaler" Stimulation ermittelten *Selbstreizrate* kontrollierten. Im hier darzulegenden Experiment 2 wurden die Stimulationsintensitäten so gewählt, daß sie *prozentuale* (100%, 75%, 56.25%) *Abstufungen der* in der Ausgangslage ermittelten "optimalen" *Stimulationsintensität* darstellten. Diese Änderung ist durch inhaltliche Aspekte begründet, die in der Gesamtdiskussion (III) näher ausgeführt werden.

II.2.1.8 Durchführung der Radio-Frequenzläsion

Da die Tiere unmittelbar nach der Durchführung der Radio-Frequenzläsion wieder getestet werden sollten, wurde dieser Eingriff unter einer kurzfristig wieder aufhebbaren Neurolept-Anästhesie durchgeführt. Verwendet wurde eine subcutane Applikation von Thalamonal (Janssen Pharmaceutica) in einer Konzentration vom 3ml/kg Körpergewicht. Thalamonal besteht aus dem Butyrophenonderivat Droperidol (2.5mg/ml), das eine ausgeprägte Katalepsie hervorruft, und aus dem hochpotenten Analgetikum Fentanyldihydrogencitrat (0.0785mg/ml). Nach ca. 3 Minuten tritt völlige Analgesie und Katalepsie ein. Zur akuten Durchführung der Radio-Frequenzläsion wurde anschließend die Läsionselektrode (0.1mm Durchmesser, vollständig isoliert bis auf 1mm an der Spitze) durch ein in die Schädelkalotte gebohrtes Loch in das Hirn abgesenkt. Für den Läsionsort wurden, gemäß dem Atlas von Paxinos und Watson (1986), die Koordinaten A:2.28 IAL; L:1.8 und H:2.2 IAL gewählt. Zur Durchführung der Läsion wurde ein Wechselspannungsgenerator (Radionics,

Mod. RFG 4) verwendet. 30s nach dem Absenken der Elektrode wurde der Läsionsstrom manuell über einen Zeitraum von 10s auf 15mA eingepegelt. Die Frequenz des Läsionsstromes betrug 500kHz. Nach Ablauf dieses Zeitraumes verblieb die Läsionselektrode für weitere 15s im Hirn und wurde dann vorsichtig herausgezogen. Das in die Schädelkalotte gebohrte Loch wurde dann mit Knochenwachs versiegelt und mit Paladur verdeckt. Anschließend wurde die Haut über dem Knochen vernäht. Zur Aufhebung der Katalepsie erhielten die Tiere anschließend eine intraperitoneale Injektion von Narcanti (4ml/kg Körpergewicht). 10min nach Injektion von Narcanti konnte mit der Messung des Selbstreizverhaltens begonnen werden.

II.2.1.9 Post-Läsionsmessungen

Im unmittelbaren Anschluß an die Radio-Frequenzläsion, d.h. nach der Gabe von Narcanti, erfolgte zunächst eine neurologische Überprüfung der Tiere (Überprüfung des Flexions- Greif- und Aufrichtungsreflexes; Bureš, Burešová und Huston, 1983), um den Rückgang der Katalepsie festzustellen. Daran schloß sich die Post–Läsionsmessung des Selbstreizverhaltens bei allen Tieren über einen Zeitraum von 5 Tagen an. Als Kriterien für die Durchführung der Messungen wurden die gleichen Prinzipien zugrunde gelegt, die auch in der Ausgangslagenmessung Anwendung gefunden hatten.

II.2.1.10 Auswertungen

II.2.1.10.1 Histologische Auswertungen

Nach Beendigung des Experimentes wurden die Tiere mit einer Überdosis (7.5ml/kg Körpergewicht) Equithesin anaesthesiert und mit isotonischer NaCl–Lösung transcardial durch den linken Ventrikel perfundiert. Zur Fixierung des Gewebes erfolgte

eine weitere Durchspülung mit einem Gemisch aus 10%-iger Formaldehyd- und 5%-Succrose- Lösung. Anschließend wurden die Hirne aus den Schädeln freipräpariert und zur Postfixation in eine Lösung gegeben, die bis auf den auf 30% erhöhten Succrosegehalt identisch mit dem vorhergehenden Fixationsmittel war. 5 Tage später wurden die Hirne auf einem Cryostat in 20μm dicke Scheiben geschnitten und auf gelatinierte Objektträger aufgezogen. Anschließend erfolgte eine Anfärbung der Schnitte mit Cresyl-Violett. Die Bestimmung des Läsionsausmaßes sowie die Verifikation der Elektrodenpositionen erfolgte dann durch eine lichtmikroskopische Analyse (Leitz-Orthoplan).

II.2.1.10.2 Statistische Auswertung

II.2.1.10.2.1 Formalisierung der Fragestellung

Zur Formalisierung der Fragestellung wurde auf die Überlegungen aus II.1.10.2 zurückgegriffen. Da hier jedoch - im Vergleich zum Experiment 1 - anders erhobene Raten-Intensitätsfunktionen betrachtet werden, müssen einige Umdefinierungen vorgenommen werden.

Es sei I_{100} diejenige Stimulationsintensität, die in der Ausgangslage als "optimal" klassifiziert wurde. I_{75} bezeichne 75% der I_{100} und I_{56} entsprechend 56.25% der I_{100} bzw. 75% der I_{75} . Für die Regressionsbeziehung zwischen den Meßwerten und Meßzeitpunkten nach der Läsion wurden postoperativ t=5 Meßzeitpunkte betrachtet. Für jedes der Versuchstiere liegen nach der Läsion m=6 Meßwertreihen über t=5 Tage vor:

m(1) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die linke Stimulationselektrode mit I_{100},
m(2) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die rechte Stimulationselektrode mit I_{100},

m(3) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die linke Stimulationselektrode mit I_{75},

m(4) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die rechte Stimulationselektrode mit I_{75} ,

m(5) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die linke Stimulationselektrode mit I_{56} und

m(6) = Meßwertreihe bei Stimulation durch die rechte Stimulationselektrode mit I_{56} .

Wiederum wird für jede der Meßreihen angenommen, daß sie sich durch eine Regressionsbeziehung der Form:

$$X(t) = f(t) + E(t)$$

darstellen läßt.

Spezifiziert man wieder f(t) durch:

$$f(t) = \alpha_0 P_0 + \alpha_1 P_1(t),$$

mit $P_0 = 1$ und $P_1(t) = t_k - \bar{t}$; $k = 1,..,5$; $\bar{t} = \frac{1}{5} \sum_{k=1}^{5} t_k$, so erhält man:

$$f_{m_1}(t) = \alpha_0(\text{LäL;StL;}I_{100}) + \alpha_1(\text{LäL;StL;}I_{100})P_1(t),$$
$$f_{m_2}(t) = \alpha_0(\text{LäL;StR;}I_{100}) + \alpha_1(\text{LäL;StR;}I_{100})P_1(t),$$
$$f_{m_3}(t) = \alpha_0(\text{LäL;StL;}I_{75}) + \alpha_1(\text{LäL;StL;}I_{75})P_1(t),$$
$$f_{m_4}(t) = \alpha_0(\text{LäL;StR;}I_{75}) + \alpha_1(\text{LäL;StR;}I_{75})P_1(t),$$
$$f_{m_5}(t) = \alpha_0(\text{LäL;StL;}I_{56}) + \alpha_1(\text{LäL;StL;}I_{56})P_1(t),$$
$$f_{m_6}(t) = \alpha_0(\text{LäL;StR;}I_{56}) + \alpha_1(\text{LäL;StR;}I_{56})P_1(t),$$

falls das Tier in der linken Hemisphäre lädiert wurde und

$$f_{m_1}(t) = \alpha_0(\text{LäR;StL;}I_{100}) + \alpha_1(\text{LäR;StL;}I_{100})P_1(t),$$
$$f_{m_2}(t) = \alpha_0(\text{LäR;StR;}I_{100}) + \alpha_1(\text{LäR;StR;}I_{100})P_1(t),$$
$$f_{m_3}(t) = \alpha_0(\text{LäR;StL;}I_{75}) + \alpha_1(\text{LäR;StL;}I_{75})P_1(t),$$
$$f_{m_4}(t) = \alpha_0(\text{LäR;StR;}I_{75}) + \alpha_1(\text{LäR;StR;}I_{75})P_1(t),$$
$$f_{m_5}(t) = \alpha_0(\text{LäR;StL;}I_{56}) + \alpha_1(\text{LäR;StL;}I_{56})P_1(t),$$
$$f_{m_6}(t) = \alpha_0(\text{LäR;StR;}I_{56}) + \alpha_1(\text{LäR;StR;}I_{56})P_1(t),$$

falls das Tier in der rechten Hemisphäre lädiert wurde.

Verwendet man für die Spezifizierung der Summanden α_0 und α_1 in den Funktionen $f_{mi}(t)$, i=1,...,12, wieder die Abkürzungen α_{0i} und α_{1i}, i=1,...,12, so erhält man:

$$\alpha_{01} = \alpha_0(\text{LäL};\text{StL};I_{100}) \quad , \quad \alpha_{07} = \alpha_0(\text{LäR};\text{StL};I_{100}),$$
$$\alpha_{02} = \alpha_0(\text{LäL};\text{StR};I_{100}) \quad , \quad \alpha_{08} = \alpha_0(\text{LäR};\text{StR};I_{100}),$$
$$\alpha_{03} = \alpha_0(\text{LäL};\text{StL};I_{75}) \quad , \quad \alpha_{09} = \alpha_0(\text{LäR};\text{StL};I_{75}),$$
$$\alpha_{04} = \alpha_0(\text{LäL};\text{StR};I_{75}) \quad , \quad \alpha_{010} = \alpha_0(\text{LäR};\text{StR};I_{75}),$$
$$\alpha_{05} = \alpha_0(\text{LäL};\text{StL};I_{56}) \quad , \quad \alpha_{011} = \alpha_0(\text{LäR};\text{StL};I_{56})$$
$$\alpha_{06} = \alpha_0(\text{LäL};\text{StR};I_{56}) \quad , \quad \alpha_{012} = \alpha_0(\text{LäR};\text{StR};I_{56})$$

und

$$\alpha_{11} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StL};I_{100}) \quad , \quad \alpha_{17} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StL};I_{100}),$$
$$\alpha_{12} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StR};I_{100}) \quad , \quad \alpha_{18} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StR};I_{100}),$$
$$\alpha_{13} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StL};I_{75}) \quad , \quad \alpha_{19} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StL};I_{75}),$$
$$\alpha_{14} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StR};I_{75}) \quad , \quad \alpha_{110} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StR};I_{75}),$$
$$\alpha_{15} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StL};I_{56}) \quad , \quad \alpha_{111} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StL};I_{56}),$$
$$\alpha_{16} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StR};I_{56}) \quad , \quad \alpha_{112} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StR};I_{56}).$$

Die Hypothesen lauten dann für das vorhergesagte kontralaterale Defizit:

$$H_0 = \{(\alpha_{01}, \alpha_{02}, \alpha_{07}, \alpha_{08}) : \alpha_{02} + \alpha_{07} \geq \alpha_{01} + \alpha_{08}\}$$
$$\cup \{(\alpha_{03}, \alpha_{04}, \alpha_{09}, \alpha_{010}) : \alpha_{04} + \alpha_{09} \geq \alpha_{03} + \alpha_{010}\}$$
$$\cup \{(\alpha_{05}, \alpha_{06}, \alpha_{011}, \alpha_{012}) : \alpha_{06} + \alpha_{011} \geq \alpha_{05} + \alpha_{012}\};$$

$$H_A = \{(\alpha_{01}, \alpha_{02}, \alpha_{07}, \alpha_{08}) : \alpha_{02} + \alpha_{07} < \alpha_{01} + \alpha_{08}\}$$
$$\cap \{(\alpha_{03}, \alpha_{04}, \alpha_{09}, \alpha_{010}) : \alpha_{04} + \alpha_{09} < \alpha_{03} + \alpha_{010}\}$$
$$\cap \{(\alpha_{05}, \alpha_{06}, \alpha_{011}, \alpha_{012}) : \alpha_{06} + \alpha_{011} < \alpha_{05} + \alpha_{012}\}.$$

In Analogie zu der unter II.1.10.2.1 vorgenommenen Darstellung erfolgt eine Addition der Parameter in beiden Hypothesen, da im Folgenden nicht mehr zwischen einer Läsion in der linken bzw. rechten Hemisphäre unterschieden wird. Die Vereinigung dreier Parametermengen in der Nullhypothese bzw. ihre Durch-

schnittsbildung in der Alternativhypothese ist dadurch begründet, daß zum Nachweis eines kontralateralen Defizits gleichzeitig *für alle 3* Stimulationsintensitäten eine verminderte Selbstreizrate bei Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode vorliegen muß.

Zur Überprüfung der Gültigkeit der Nullhypothese wurden - unter Berücksichtigung der von Holm (1979) beschriebenen Alpha-Adjustierung - 3 nach Lam und Longnecker (1983) modifizierte Rang-Summen-Tests für paarige Daten in der von Krauth (1983) vorgeschlagenen Version berechnet.

II.2.1.11 Ergebnisse

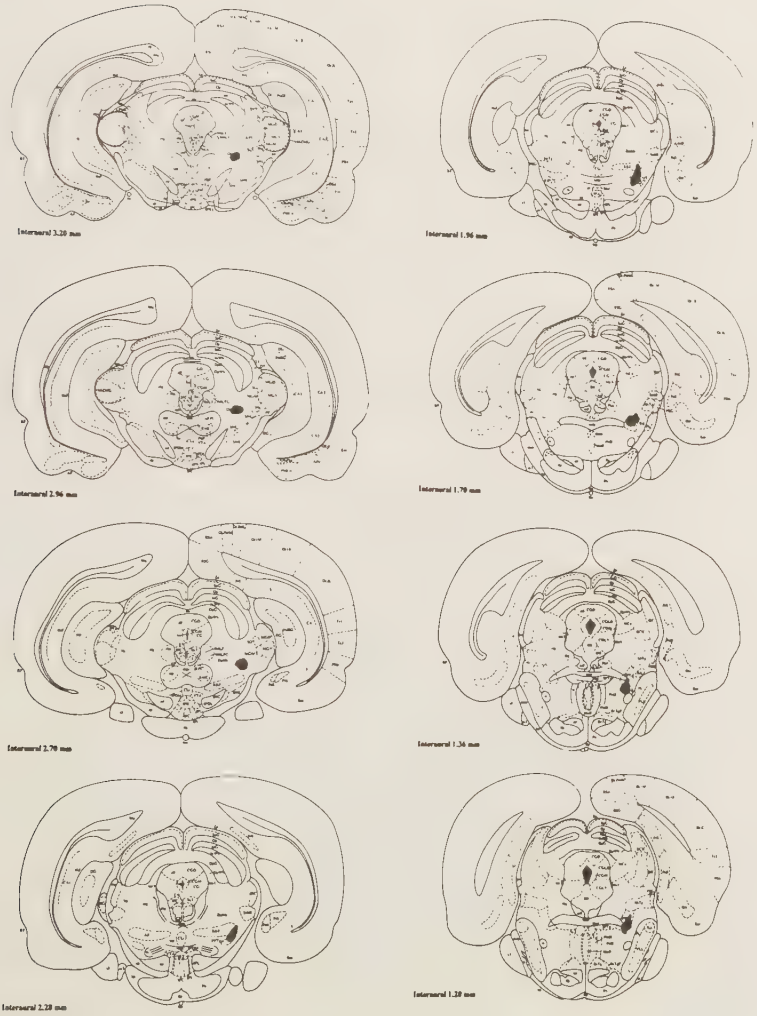
Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf 10 Tiere, die vor der Läsion bilaterales Selbstreizverhalten zeigten und nach der Läsion eine neuronale Degeneration im Bereich des PPN aufwiesen.

II.2.1.11.1 Histologische Befunde

Abbildung 1 zeigt die maximale räumliche Ausdehnung der Radio-Frequenzläsion für alle 10 Tiere. Abbildung 2 zeigt schematisch eine repräsentative unilaterale Läsion des PPN (Tier Nr. 1). Das Läsionsausmaß war bei allen Tieren gering. Am rostralen Ende begann die Gliosis zwischen A: 3.2 IAL und A: 2.96 IAL (Paxinos und Watson, 1986) und lag dort medial zum posterioren intralaminären Thalamuskern auf der Höhe des lateralen Anteils der Substantia nigra. Die durch die Läsion erzeugte Gliosis verlief röhrenförmig durch das Tegmentum mesencephali und erreichte ihren caudalen Pol bei A: 1.2 IAL und A: 1.0 IAL (Paxinos und Watson, 1986) am lateralen Ende der Decussatio pedunculi cerebelli superiores (Brachium Conjunctivum). Die

Abbildung 1: Schematische Darstellung der maximalen Ausdehnung der durch die unilaterale Radio-Frequenzläsion bewirkten Zerstörung für alle 10 Tiere

Abbildung 2: Repräsentative Darstellung des Läsionsausmaßes (Tier Nr.1) in der saggitalen Schnittebene von A: 3.2 IAL - A: 1.2 IAL (Paxinos und Watson, 1986)



maximale Ausdehnung der Läsion lag bei allen Tieren zwischen A: 2.7 IAL und A: 1.96 IAL, wo sie größere Teile des retro-rubralen Feldes (A8) zerstörte. Ihre zweidimensionale Ausdehnung war in den Coronarschnitten jedoch nie größer als der Umfang des Nucleus ruber. Die Substantia nigra zeigte bei keinem der Tiere Degenerationen. Die meisten Läsionen sahen im Coronarschnitt tropfenförmig aus und lagen bei allen Tieren zwischen A: 2.7 IAL und A: 1.96 IAL im lateroventralen Teil des retro-rubralen Feldes.

II.2.1.11.2 Generelle Verhaltensbeobachtungen

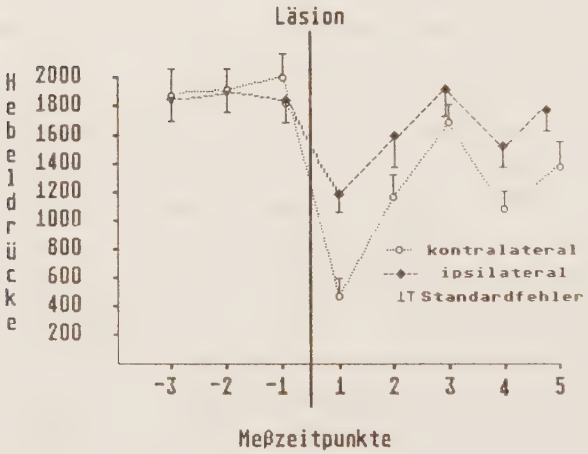
Unmittelbar nach Aufhebung der Katalepsie durch die intraperitoneale Gabe von Narcanti zeigten die Flexions- und Greif- und Aufrichtreflexe pathologische Bilder. Bei 9 der 10 Tiere war der Muskeltonus in der kontralateral zur Läsion gelegenen Körperhälfte deutlich erhöht, so daß bei den entsprechenden Extremitäten der Greifreflex nicht ausgeführt werden konnte. Bei passiver Dehnung dieser Extremitäten zeigten sich auch hier keine Flexionsreflexe. Legte man die Tiere auf die zur Läsion entgegengesetzte Körperhälfte, so führten sie ruckartige Bewegungen durch, bis sie auf die andere Körperhälfte fielen. Von dort konnte dann ein Aufrichten ausgeführt werden. Setzte man die Tiere dann in die Skinner-Box, so begannen sie nach 4-5 "Priming"- Impulsen mit der Emission des Selbstreizverhaltens, ohne daß motorische Asymmetrien beobachtet werden konnten. Plötzliche akustische ("Schnippen der Finger") oder visuelle Stimuli (flackerndes Licht) führten jedoch dazu, daß die Tiere mit dem Selbstreizverhalten aufhörten, 1-2 Drehungen in der zur Läsion entgegengesetzt liegenden Richtung durchführten und dann das Selbstreizverhalten wieder aufnahmen. Dieses Drehverhalten trat weder bei ipsilateraler noch bei kontralateraler Stimulation allein aufgrund der elektrischen Stimulation

auf. Diese Sensitivität gegenüber akustischen und visuellen Reizen hielt für 1 bis 3 Stunden nach der Läsion an und war dann nicht mehr auslösbar.

II.2.1.11.3 Selbstreizverhalten

Alle Tiere zeigten Selbstreizverhalten unmittelbar nach der Läsion für die 3 gewählten Stimulationsintensitäten. Bei der hohen Stimulationsintensität (I_{100}) zeigten die 10 Tiere nach der Läsion Selbstreizverhalten sowohl für die Stimulation durch die ipsi- als auch für die Reizung durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode (Tabelle B1). Unter der hohen Stimulationsbedingung zeigte sich nach der Läsion ein signifikanter Unterschied zwischen dem Selbstreizverhalten für die Stimulation des ipsi- bzw. kontralateral zur Läsion gelegenen lateralen Hypothalamus ($p< 0.006$; modifizierter Wilcoxon Rang-Summen-Test; Tabelle B4). Wurde nach der Läsion durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode stimuliert, so zeigte sich - im Vergleich zur Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode - eine stärkere Beeinträchtigung des Selbstreizverhaltens (Abbildung 3; Tabelle B1). Vor der Läsion bestanden nur geringe Unterschiede zwischen den Selbstreizraten bei Stimulation durch die ipsi- bzw. kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode (Tabelle B1). Aus Tabelle B5, die die über die 10 Tiere gemittelte Selbstreizrate zu den Messzeitpunkten vor und nach der Läsion wiedergibt, kann berechnet werden, daß die über alle Tier und Messzeitpunkte nach der Läsion gemittelte Hebeldruckhäufigkeit für die Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegenen Elektrode um 14.18% und daß das Selbstreizverhalten für die Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegenen Elektrode um 40.75% verringert ist.

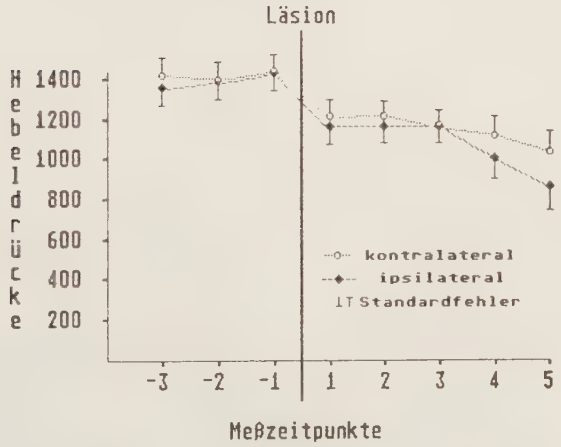
Abbildung 3: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 3 Tage vor und 5 Tage nach der Läsion bei Stimulation mit I_{100}



Auch bei der mittleren gewählten Stimulationsintensität (I_{75}) war nach der Läsion ein deutlicher Abfall der Hebeldruckhäufigkeit im Vergleich zur Ausgangslage festzustellen (Abbildung 4). Tabelle B2 zeigt, daß unter I_{75} zwei Tiere (Nr.5 und 9) am 5. Tag nach der Läsion kein operantes Verhalten, weder für die Stimulation durch die ipsilaterale noch für die Stimulation durch die kontralaterale Elektrode emittierten. Für Tier Nr. 9 gilt die gleiche Aussage auch für den 4. Tag nach der Läsion. Bei Tier Nr. 5 war am 4. Tag nach der Läsion kein Hebeldrücken für die Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode festzustellen. Tabelle B2 zeigt überdies, daß nur geringe Unterschiede im Selbstreizverhalten für die Stimu-

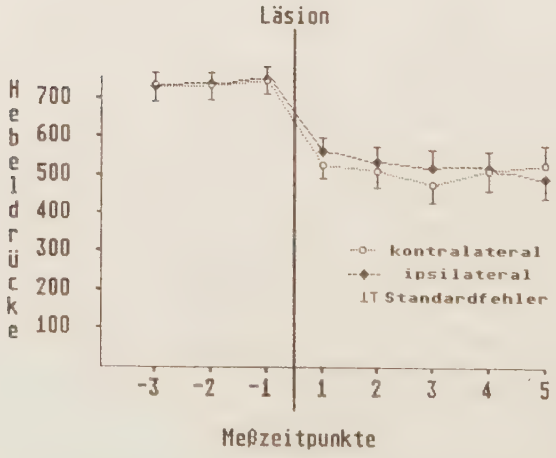
lation durch eine der beiden Elektroden vor der Läsion bestanden. Nach der Läsion zeigte sich jedoch das operante Hebeldrücken für die Stimulation durch beide Elektroden annähernd gleich vermindert ($p>0.17$; modifizierter Wilcoxon Rang-Summen-Test; Abbildung 4, Tabelle B4). Aus Tabelle B5 ergibt sich, daß bei ipsilateraler Stimulation nach der Läsion die Hebeldruckrate im Mittel um 23.51%, bei kontralateraler Stimulation um 18.95% vermindert war.

Abbildung 4: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 3 Tage vor und 5 Tage nach der Läsion bei Stimulation mit I_{75}



Bei der niedrigsten verwendeten Stimulationsintensität (I_{56}) war nach der Läsion ebenfalls ein Abfall der Operantenhäufigkeit für die Stimulation durch beide Elektroden festzustellen (Abbildung 5). Tabelle B3 zeigt, daß die Tiere Nr. 5 und 9 bereits ab dem 3. Tag nach der Läsion - unabhängig vom Ort der Stimulation - kein operantes Verhalten unter I_{56} mehr emittierten. Für ein weiteres Tier (Nr. 7) gilt diese Aussage ab dem 4. Tag nach der Läsion. Die Beeinträchtigung des Selbstreizverhaltens für die Stimulation durch die ipsilateral bzw. kontralateral zur Läsion gelegenen Elektrode war unter dieser Stimulationsbedingung kaum unterschiedlich ($p > 0.4$; modifizierter Wilcoxon Rang-Summen-Test; Abbildung 5, Tabelle B4). Die

Abbildung 5: Gemittelte absolute Anzahl der Hebeldrücke für 3 Tage vor und 5 Tage nach der Läsion bei Stimulation mit I_{56}



Tabellen B3 und B5 zeigen, daß vor der Läsion ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede im Selbstreizverhalten für die Stimulation durch die eine oder andere Elektrode auftraten. Im Vergleich zur Ausgangslage war die Hebeldruckrate nach der Läsion für die ipsilaterale Stimulation um 30.25%, für die kontralaterale Stimulation um 30.99% vermindert (berechnet aus Tabelle B5).

Da sich nach der Läsion lediglich unter der hohen Stimulationsbedingung (I_{100}) eine signifikante Differenz zwischen der Hebeldruckrate für die Stimulation durch die ipsilatral bzw. kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode ergab, ist die unter II.2.1.10.2.1 formulierte Nullhypothese beizubehalten.

II.2.1.12 Diskussion

Die Ergebnisse dieses Experimentes zeigen, daß eine unilaterale Radio-Frequenzläsion im Bereich des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus zu einer Beeinträchtigung des lateral-hypothalamischen Selbstreizverhaltens führt. Das Selbstreizverhalten wurde mit einer Raten-Intensitätsfunktion für 3 Stimulationsintensitäten über 3 Tage vor und 5 Tage nach der Läsion in täglichen Testsitzungen zu je 30 Minuten gemessen.

Die unproportionalen Veränderungen unter den verschiedenen Stimulationsintensitäten weisen zunächst darauf hin, daß die vor der Läsion bestehende Raten-Intensitätsbeziehung in ihrer Form durch die Läsion verändert wurde. Wie unter I.5.2.2 dargestellt, ist in diesen Fällen die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Da nach der Läsion eine allgemeine Beeinträchtigung des Selbstreizverhaltens, d.h. unabhängig vom Ort der Stimulationselektrode, auftritt, kann zunächst angenommen werden, daß der Abfall der Hebeldruckhäufigkeit auf einen motorischen Artefakt zurückzuführen ist. Diese Annahme ist von Bedeutung, da [1] der PPN physiologisch mit der Lokomotion in Zusammenhang gebracht wird (siehe I.4.2.2.3), [2] die zu Beginn des Experimentes durchgeführten neurologischen Tests (siehe II.2.1.11.2) auf eine Störung des extrapyramidal-motorischen Systems hinweisen und [3] die histologischen Daten zeigten, daß der PPN nicht spezifisch zerstört worden war, sondern auch Teile des retro-rubralen Feldes, das einen Ausgangspunkt aufsteigender dopaminerger Bahnen darstellt, mitbetroffen waren. Es ist allerdings unwahrscheinlich, daß die Veränderungen des Selbstreizverhaltens allein durch motorische Beeinflussungen bedingt waren, da in diesem Fall erwartet werden kann, daß sich diese Beeinflussung proportional zur motorischen Leistung des Tieres verhält. Unter der niedrigen Stimulationsbedingung (I_{50}) war die operante Verhaltensleistung am geringsten (Abbil-

dung 5), da die Tiere hier vor der Läsion nur ca. 700 Hebeldrücke/30min für die Stimulation durch eine der beiden Elektroden emittierten. Die Verminderung der Selbstreizrate lag unter I_{56} nach der Läsion bei ca. 30%. Bei der mittleren Stimulationsintensität (I_{75}) lag die Hebeldruckhäufigkeit vor der Läsion bei ca. 1400 Reaktionen, d.h. die motorische Leistung war bezüglich des operanten Verhaltens hier doppelt so hoch wie unter der niedrigen Stimulationsbedingung. Die Verminderung dieser Leistung lag unter I_{75} jedoch bei ca. 24% für die ipsilaterale und bei ca. 19% für die kontralaterale Stimulation. Obwohl die motorische Leistung unter dieser Stimulationsbedingung höher war, lag die durch die Läsion bedingte Verminderung hier niedriger. Dies widerspricht der Annahme einer alleinigen motorischen Beeinträchtigung, d.h. der alleinigen Verminderung der Leistung. Gegen diese Annahme sprechen auch die Effekte, die bei Stimulation mit der hohen Stimulationintensität (I_{100}) auftraten. Hier lag vor der Läsion eine Hebeldruckhäufigkeit von ca. 2000 Hebeldrücken/30min für die Stimulation durch eine der beiden Elektroden vor. Nach der Läsion war das operante Verhalten für die ipsilaterale Stimulation um ca. 14%, für die kontralaterale Stimulation um ca. 41% vermindert, d.h. es lag eine differentielle Beeinflussung des Selbstreizverhaltens in Abhängigkeit von der stimulierten Hemisphäre vor. Dieser Unterschied ist nicht allein durch eine Beeinträchtigung motorischer Leistungsvariablen zur erklären. Auch die Annahme, daß durch die Läsion eine lateralisierte motorische Beeinflussung erzielt worden war, erscheint unplausibel, da die differentielle Beeinträchtigung des Selbstreizverhaltens nur bei der hohen Stimulationsintensität auftrat. Hier lag die Hebeldruckrate am ersten Tag nach der Läsion im Mittel bei 461.2 Reaktionen für die kontralaterale und bei 1166.6 Reaktionen für die ipsilaterale Stimulation. Das Selbstreizverhalten war somit bei kontralateraler Stimulation mit I_{100} unter die Werte gefallen, die bei

Stimulation mit I_{75} bzw. I_{56} auftraten. Bei Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode war die Hebeldruckrate bei Stimulation mit I_{100} annähernd identisch mit der unter I_{75}. Dieses Ergebnis am ersten Testtag nach der Läsion spricht eindeutig gegen einen motorischen Artefakt und ist auch nicht im Sinne eines anaesthesiebedingten Traumas zu erklären, da in diesem Falle keine lateralisierten Unterschiede auftreten sollten. Die gleiche Argumentation gilt auch für eine unspezifische wahrnehmungsmäßige Beeinflussung.

Betrachtet man die Variable "Verstärkung", so liegt eine hohe empirische Evidenz für eine mögliche Beeinflussung dieser Variablen nach Läsionen in der Nähe des PPN vor. So sind z.B. bilaterale Verbindungen des lateralen Hypothalamus zum kontralateralen PPN nachgewiesen worden (Crosby und Woodburne, 1951; Hosoya und Matsushita, 1981; Kita und Oomura, 1982; Swanson, Mogenson, Gerfen und Robinson, 1984). Darüber hinaus kann "Verstärkung" durch elektrische Stimulation in der Nähe des PPN erzielt werden (Crow, 1972; Huston, Grimm und Ornstein, 1984; Ritter und Stein, 1974; Routtenberg und Malsbury, 1969). Auch wird die Beteiligung dopaminerger Neurone an "Verstärkungsprozessen" immer wieder propagiert (Colle und Wise, 1987; Phillips, 1984; Wise und Bozarth, 1985). Eine Transsektionsstudie von Mueller, Huston und Pritzel (1981) hat gezeigt, daß "Verstärkungsprozesse" allein durch ipsilateral descendierende Faserzüge moduliert werden können, ohne daß eine Beteiligung der decussierenden Fasern bis zur Höhe der pedunculi cerebelli superiores notwendig wären. Darüber hinaus konnte in einer weiterführenden Arbeit (Pritzel, Huston und Buscher, 1983) gezeigt werden, daß auch die decussierenden absteigenden Bahnen des Diencephalons alleine in der Lage sind, "Verstärkung" zu modulieren. Diese Arbeiten zeigen, daß im Bereich des PPN sowohl ipsilateral absteigende Verbindungen als auch gekreuz-

te Faserzüge konvergieren müssen, die an Verstärkungsprozessen beteiligt sind. Ein allgemeines Defizit in der Hebeldruckrate, d.h. in dem dadurch operationalisierten "Verstärkungsprozeß", ist nun dadurch zu erklären, daß bei ipsilateraler Stimulation die ipsilateral zur Läsion descendierende Bahn, bei kontralateraler Stimulation die zur Läsion decussierende descendierende Bahn in irgendeiner Form gestört ist. Eine differentielle Störung dieses "Systems" bei höheren Stromstärken kann aber verschiedene Ursachen aufweisen. Zum einen kann angenommen werden, daß die Läsion nicht alle descendierenden Bahnen des "Verstärkungssystems" in vollem Ausmaß betroffen hat. Sind etwa die ipsilateral descendierenden Fortsätze nur gering, die decussierenden descendierenden Fasern jedoch in höherem Maße betroffen, so kann kein Unterschied zwischen der ipsi- und kontralateralen Stimulation auftreten, wenn nur Teilmengen der entsprechenden Faserkategorien, z.B. durch die niedrige (I_{56}) und mittlere (I_{75}) Stimulationsintensität, innerviert werden. Erst bei höheren Reizintensitäten, z.B. I_{100}, die die Gesamtzahl aller descendierenden Fasern erfassen, treten dann differentielle Effekte auf. Diese Argumentation spricht generell gegen die Anwendung von Raten-Intensitätsfunktionen im Zusammenhang mit unilateralen Läsionen und würde in diesem Fall die Verwendung einer Raten-Frequenzfunktion nahelegen.

Andererseits besteht auch die Möglichkeit, daß den ipsilateralen und decussierenden descendierenden Fasern bei der Modulation von "Verstärkung" eine unterschiedliche Rolle zukommt, die für den "Verstärkungsprozeß" von differentieller Bedeutung ist. In einer Reihe von Studien (Schaefer und Michael, 1981; Schmitt, Abou-Hamed und Karli, 1977; Schmitt und Karli, 1981; Schmidt, Sandner und Karli, 1981; Spence, Silverman und Corbett, 1985; Valenstein und Valenstein, 1964) ist z.B. dargelegt worden, daß mit dem Selbstreizverhalten auch aversive Komponenten

verbunden sein können. Ein bekanntes Gebiet, das mit der Modulation aversiver Komponenten in Zusammenhang steht, ist das zentrale Höhlengrau, zu dem der PPN ausgeprägte Verbindungen unterhält (Armstrong, Saper, Levey, Wainer und Terry, 1983; Mesulam, Mufson, Wainer und Levey, 1983). Bei einigen anatomischen Arbeiten (Garcia-Rill, 1986; Kita und Oomura, 1982; Moon Edley und Graybiel, 1983; Parent und DeBellefeuille, 1982) scheint außerdem Evidenz dafür vorzuliegen, daß die aus dem frontalen Cortex, der POA und der LHA ipsilateral descendierenden Bahnen vornehmlich mit den zum PPN ziehenden Fasern des Nucleus entopeduncularis und der substantia nigra verlaufen. Die decussierenden descendierenden Bahnen zum PPN verlaufen eher medial, d.h. durch oder zumindest in der Nähe des zentralen Hölengraus. Daraus kann geschlossen werden, daß die ipsilateral descendierenden Fasern möglicherweise in die zum "Verstärkungsprozeß" gehörenden motorischen Funktionen einbezogen sind, wohingegen die decussierenden descendierenden Fasern zum Teil auf Gebiete aufschalten, die bei der Modulation von aversiven Effekten beteiligt sind (siehe auch Atrens, Becker und Hunt, 1980; Atrens, Cobbin und Paxinos, 1977; Cazala, 1986; Cazala, Bendani und Zielinski, 1985; Kelsey, Belluzzi und Stein, 1984). Ein unter hohen Stromintensitäten auftretendes *kontralaterales Defizit* im "Verstärkungsmechanismus" könnte dann darauf beruhen, daß durch eine - läsionsbedingte - fehlende Hemmung der "aversiven Gebiete" durch die decussierenden descendierenden (d.h. kontralateralen) Fasern vermehrt aversive Effekte bei kontralateraler Stimulation auftreten.

Welche der möglichen Interpretationen für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zutrifft, ist durch die verwendete Methodik nicht aufzudecken. Ebenso besteht auch die Möglichkeit, daß weder die ipsilateralen noch die decussierenden zum PPN ziehenden Fasern für die Effekte verantwortlich sind,

sondern daß die im Bereich der Läsion liegenden Ursprungszellen des PPN in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sind und/oder daß sie eine unterschiedliche Bedeutung bei "Verstärkungsprozessen" einnehmen. Eine eindeutige Rückführung der Ergebnisse dieser Arbeit auf die Zerstörung von Fasern oder Ursprungsneuronen ist aber wegen der beschränkten Aussagefähigkeit von Radio-Frequenzläsionen (siehe I.4.3.1) nicht möglich.

II.2.2 Unilaterale Zerstörung des Gebietes des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus durch eine N-Methyl-DL—Aspartat-Läsion

In dem vorgehend beschriebenen Experiment blieben einige interpretatorische Probleme bestehen (siehe II.2.1.12). So konnte z.B. nicht vollständig ausgeschlossen werden, daß die durch die Radio-Frequenzläsion bewirkte lateralisierte Verminderung des Selbstreizverhaltens auf einer lateralisierten motorischen Beeinträchtigung beruht, ohne daß ein "Verstärkungsmechanismus" *per se* betroffen war. Darüber hinaus läßt die Art der Läsion keine Rückschlüsse auf die Art des betroffenen morphologischen Systems zu, da in dem lädierten Gebiet sowohl die "fibers of passage" als auch die Ursprungsneurone durch die Gewebszerstörung betroffen waren. In dem folgenden Experiment sollte daher eine "Schwellenmethode" (siehe I.5.2.3) zur eindeutigen Interpretation der Verhaltensveränderungen und eine spezifische neurotoxische Läsion (siehe I.4.3.2.1.2) zur genauen Detektion der betroffenen morphologischen Strukturen eingesetzt werden.

II.2.2.1 Hypothese

Da in diesem Experiment im wesentlichen die unter II.2.1 gefundenen Ergebnisse abgesichert werden sollten, wurde inhaltlich die gleiche Untersuchungshypothese beibehalten. Allerdings mußte diese aufgrund der verwendeten experimentellen Methodik wie folgt abgeändert werden:

> *Eine unilaterale Läsion der Ursprungszellen des Gebietes des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus durch die Injektion von N-Methyl-DL-Aspartat bewirkt eine kontralaterale Erhöhung der Verstärkungsschwelle für lateral-hypothalamisches Selbstreizverhalten.*

II.2.2.2 Unabhängige Variablen

In dem vorliegenden Experiment wurden folgende 3 Variablen experimentell variiert: die Durchführung einer unilateralen neurotoxischen Läsion auf den Stufen rechte und linke Hemisphäre, die Stimulation des lateralen Hypothalamus mit einem für jedes Tier und für jede Elektrode konstanten elektrischen (FR-) Reiz (siehe II.2.2.3) auf den Stufen rechter und linker lateraler Hypothalamus und die Intensitätsveränderung eines kontinuierlich nach jeder Reaktion dargebotenen (CRF-) Reizes (siehe II.2.2.3) auf den Stufen aufsteigende und absteigende Intensitätsveränderung. In den weiteren Ausführungen wird in Bezug auf die lädierte Hemisphäre der Terminus "ipsilaterale Stimulation" verwendet, wenn durch die Elektrode stimuliert wurde, die in der gleichen Hemisphäre implantiert war, in der auch die Läsion durchgeführt wurde. Der Terminus "kontralaterale Stimulation" bezieht sich auf die elektrische Reizung desjenigen lateralen Hypothalamus, der in der zur Läsion entgegengesetzt liegenden Hemisphäre lokalisiert war.

II.2.2.3 Abhängige Variable

Als abhängige Variable wurde ein Schwellenmaß betrachtet, das - in einer ähnlichen Form - bereits von Pick Cassens und Mills (1973), Cassens, Shaw, Dudding und Mills (1975) sowie von Phelps und Lewis (1982) verwendet wurde und auf eine Arbeit von Huston und Mills (1971) zurückgeht. Dazu wurde lateral-hypothalamisches Hebeldruckverhalten zunächst unter die Kontrolle eine "optimalen" Reizes gebracht, der nach jeder 20-sten.Reaktion durch eine der beiden Stimulationselektroden appliziert wurde. Dieser Reiz blieb während des gesamten Versuches konstant und wurde als FR_{20} - Reiz bezeichnet. Als abhängige Variable wurde nun nicht die Hebeldrückhäufigkeit bei der Stimulation mit dem FR_{20} -Reiz, sondern die Häufigkeit von - nach der Applikation des experimentellen Reizes - im operanten Verhalten auftretenden "Pausen" betrachtet. Diese "Pausen" wurden bereits von Ferster und Skinner (1957) sowie von Felton und Lyon (1966) im Zusammenhang mit nicht-kontinuierlichen Verstärkungsplänen beschrieben und als "pauses following reinforcement" (Ferster und Skinner, 1957; S. 51) beschrieben. Felton und Lyon (1966; S. 131) führten für diese Verhaltenstaxonomie den Begriff "Post-Reinforcement Pause" (PRP) ein. Wichtig ist dabei, daß es sich hier um einen reinen verhaltensanalytischen Begriff handelt und nicht um eine funktionale Implikation des Verhaltens zu irgendwelchen Ursachen (z.B. zum dargebotenen experimentellen Reiz; siehe auch Griffiths und Thompson, 1973) und daß die Dauer der Unterbrechung des operanten Verhaltens (Pause) größer sein muß als die für die konsumatorische Reaktion verwendete Zeit (siehe z.B. Shull, 1979), um als PRP klassifiziert zu werden. Zur Operationalisierung von "Verstärkung" wurden nun die Befunde verwendet, daß [1] bei kontinuierlichen Verstärkungsplänen keine PRP's auftreten (Ferster und Skinner, 1957) und daß [2] bei wahlweiser

Darbietung eines experimentellen Reizes in einem kontinuierlichen und in einem nicht-kontinuierlichen Verstärkungsplan die Häufigkeit des operanten Verhaltens für die kontinuierliche Darbietung gegenüber der nicht-kontinuierlichen Darbietung ansteigt (siehe I.5.2.3). Zur Realisierung eines experimentellen Verfahrens, das - im obigen Sinne - unterschiedliche "Verstärkungswerte" liefert, wurde zusätzlich zu dem FR_{20} - Stimulus ein weiterer experimenteller Hirnreiz eingeführt, der nach jeder operanten Reaktion, d.h. kontinuierlich, durch die gleiche Elektrode wie der FR_{20} -Reiz appliziert wurde. Dieser CRF-Reiz wurde dann in seiner Intensität in auf- und absteigenden Darbietungsserien variiert, woraus eine Veränderung der Auftretenshäufigkeit der PRP's nach dem FR_{20} -Reiz resultierte (siehe Huston und Mills, 1971). Diese Versuchsanordnung stellt eine psychophysische Methodik dar, die dem Verfahren der Grenzwertmethode äquivalent ist. Als "Verstärkungsschwelle" wurde diejenige Intensität des CRF-Reizes definiert, die dazu führte, daß innerhalb von 10 FR-Durchgängen (= 200 operante Reaktionen) die Auftretenshäufigkeit der PRP's bei 80% lag. Als abhängige Variable wurden vor und nach der Läsion diejenigen CRF-Intensitäten betrachtet, die - bei Konstanthaltung des FR_{20}-Reizes - bei jedem Tier und bei Stimulation durch jede der beiden Elektroden in einer auf- und einer absteigenden Darbietungsserie zu einer PRP-Häufigkeit von 80% führten.

II.2.2.4 Versuchsplan

Bedingt durch die Definition der unabhängigen und abhängigen Variablen lag dem Experiment ein dreifaktorielles quasi-experimentelles Design mit einer Meßwiederholung auf dem zweiten (Stimulation des lateralen Hypothalamus) und dritten Faktor (Veränderung der Intensität des CRF-Reizes in auf- und absteigenden Darbietungsserien) zugrunde.

Zur Verbesserung der internen Validität wurde die Arbeit mit zwei Versuchsleitern durchgeführt. Wie in den vorgehend beschriebenen Experimenten wurde durch eine Blindanordnung sichergestellt, daß derjenige Versuchsleiter, der die Schwellenbestimmung vornahm, nicht wußte, in welcher Hemisphäre das Versuchstier lädiert worden war. Als zweiter Versuchsleiter fungierte - neben dem Autor dieser Arbeit - Herr Markus Schugens.

II.2.2.5 · Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden adulte männliche Wistar-Ratten mit einem präoperativen Körpergewicht von 280-320g ausgewählt. Die Lieferung der Tiere erfolgte vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht der Universität Düsseldorf. Während des gesamten Experimentes wurden die Tiere unter Standard-Laborbedingungen mit freiem Zugang zu Futter (Altromin Pressfutter) und Wasser in einem Hell-Dunkel Zyklus von 12h/12h gehalten.

II.2.2.6 Implantation der Stimulationselektroden

Vor Beginn des Experimentes erfolgte bei allen Tieren eine bilaterale Implantation von bipolaren rostfreien Stimulationselektroden (Plastic Products, MS 301/1) in einem stereotaktischen Gerät (David Kopf; zur näheren Beschreibung der Implantationsmethodik, siehe II.1.6). Die Anästhesie erfolgte durch eine intraperitoneale Gabe von 3ml/kg Körpergewicht Equithesin (zur näheren Zusammensetzung, siehe II.1.6). Gemäß dem Hirnatlas von Paxinos und Watson (1986) ergaben sich die dreidimensionalen Koordinaten für den Fasciculus longitudinalis telencephalicus auf Höhe der Area hypothalamica, pars lateralis, zu A: 6.8 IAL; L: 1.8; H: 1.6 IAL. Die Fixierung des Implantats erfolgte an 4 in die Schädelkalotte eingelassenen Ankerschrauben

unter Verwendung des medizinischen Zahnzementes Paladur.

II.2.2.7 Die Versuchssteueranlage

Zur objektiven Durchführung einer Schwellenbestimmung in der unter II.2.2.3 beschriebenen Form war eine Automatisierung des experimentellen Verfahrens unerläßlich. Zum einen mußten während der Schwellenbestimmung über die gleiche Elektrode zwei unterschiedliche Reizströme (FR_{20} - und CRF-Reiz; siehe auch II.2.2.8) appliziert werden, zum anderen sollte wegen der verwendeten psychophysikalischen Methodik gewährleistet sein, daß eine Veränderung des CRF-Reizes in physikalisch gleichen Stufen vorgenommen werden konnte. Durch diese Forderungen schied die Verwendung des bisher benutzten Konstant-Spannungs-Generators (Experiment 1 und 2) aus, da [1] eine Veränderung des applizierten Stromes für den FR_{20}- und CRF-Reiz hätte manuell erfolgen müssen und [2] dieser Generator lediglich einen Strom von konstanter Spannung erzeugt, der bei variierendem Gewebe- oder Elektrodenwiderstand dazu führt, daß unterschiedliche Stromintensitäten appliziert werden. Die in dem hier dargestellten Experiment verwendete Methodik setzte aber eine Variation der CRF-Intensität in physikalisch stets gleichen Abstufungen voraus. Zur Realisierung des hier gewünschten Vorgehens wurde daher vom Autor dieser Arbeit ein Konstant-Strom-Generator konzipiert, der in Zusammenarbeit mit der elektronischen Werkstatt des psychologischen Instituts hergestellt wurde. Dieser Konstant-Strom-Generator liefert wahlweise Sinus- oder Rechteckwellen in einem Frequenzbereich von 25 bis 200Hz und einer variablen Stimulationsdauer von 100ms bis 1s. Die Intensität der durch den Generator gelieferten Impulse läßt sich um 3 variable Ausgangswiderstände im Bereich von 0-100µA (0-150kΩ Ausgangswiderstand), 0-500µA (0-30kΩ Ausgangswiderstand) und 0-1000µA (0-15kΩ Ausgangswiderstand)

variieren. Zur Erzeugung der Wellenform wurde der Signalgenerator ICL 8038 (Intersil) verwendet, der in Kombination mit dem Digital-Analog-Konverter AD 558 (Analog-Devices) einen Strompuls bestimmter Wellenform und Frequenz erzeugt. Wellenform und Frequenz lassen sich dabei computergesteuert (s.u.) einstellen. Der Konstant-Strom wird von einem dualen Operationsverstärker AD 747 (Analog Devices) in Kombination mit einem Leistungstreiber ICL 8063 (Intersil) generiert. Mittels eines dualen Digital-Analog-Wandlers AD 7528 (Analog Devices) und eines dualen Operationsverstärkers AD 644 (Analog Devices) läßt sich die erzeugte Intensität computergesteuert in 255 Schritten um einen variablen Ausgangswiderstand verändern. Diese Bausteine wurden auf einer Systemplatine von Herrn Dipl. Ing. R. Goldenberg integriert, so daß sie von einem Mikrocomputer angesteuert werden konnten (Blockschaltbild im Anhang C). Zur zeitsparenden Versuchssteuerung wurden 3 solche Systemplatinen in einem Interface zusammengefaßt.

Zur Durchführung der Verhaltensausformung sowie zur Applikation von "priming" Impulsen vor der Testsitzung mußte darüber hinaus eine weitere Platine entwickelt werden, die über eine externe Tastatur ein Justieren der Reizparameter für die Ermittlung der "optimalen" Stimulationsintensität erlaubte. Ein Blockschaltbild der interaktiven "Shapingplatine" sowie der zugehörigen Tastatur ist im Anhang C wiedergegeben. Zusammen mit der "Shapingplatine" erlaubt die Tastatur eine Veränderung der Reizparameter *während* eines laufenden Versuchssteuerprogrammes. Dazu befinden sich auf der Tastatur 15 Tasten, deren Funktion softwaremäßig belegt werden können. In dem hier dargestellten Experiment waren die Tasten 1-6 auf Veränderung der Frequenz eines sinusoidalen Reizstromes mit konstanter (vorher eingestellter) Stimulationsdauer programmiert. Die Tasten 1-3 erhöhten die Frequenz in Schritten von 25Hz für die Systemplatinen 1-3, die wiederum die Stimulationsströme für 3

Tiere in 3 Skinner-Boxen lieferten. Die Tasten 4-6 senkten die eingestellten Frequenzen in Schritten von 25Hz für die Systemplatinen 1-3 ab. Die Tasten 10-12 erhöhten, die Tasten 13-15 senkten die Intensität des Konstant-Stromes für die Systemplatinen 1-3. Die Tasten 7-9 waren für eine Sonderfunktion programmiert. Nach Ermittlung der "optimalen" Stimulationsparameter konnten diese Werte durch Betätigen der Tasten 7-9 für die Systemplatinen 1-3 an das Versuchssteuerprogramm übergeben werden. Gleichzeitig wurden die Funktionen der Tastatur für die entsprechende Systemplatine gesperrt (disabled). Die eigentliche Versuchssteuerung, d.h. Registrierung der Hebeldrücke, Messung des zeitlichen Abstandes zwischen zwei Hebeldrücken und kontingente Applikation des CRF- oder FR_{20} -Reizes, erfolgte durch ein in Assembler geschriebenes Programm über einen Commodore Mikrocomputer (CBM 3032). Die Aufnahme der Daten erfolgte auf ein duales Floppy-Drive (Commodore 4040) und der Ausdruck der Daten über einen Matrixdrucker (Commodore 4022). Zur Ansteuerung der 3 Systemplatinen mußte zwischen Rechner und Platine ein Input/Output-Expander (VIA 8255; Bockstaller) zwischengeschaltet werden. Dieser verfügt über 18 bidirektionale Ports à 8 Bit. Je 3 Ports sind dabei zu einem VIA (versatile input/output adapter) zusammengefaßt, die im Folgenden mit VIA 1-3 bezeichnet werden. Für die zugehörigen Ports werden die Termini Port A,B,C verwendet. Im VIA 1 Port A wurden die Bits A0 bis A7 als Datenleitungen (outputs) für die Digital-Analogwandler der 3 Systemplatinen verwendet. Über das Port B der VIA's 1-3 (outputs) erfolgte die separate Ansteuerung der Strom- und Frequenzgeneratoren der 3 Systemplatinen (Inaktiv, falls Bit nicht gesetzt; aktiv, falls Bit gesetzt). Über das Bit 0 im Port B (B0) erfolgte die Auslösung des Reizstromes bei der Verhaltensausformung (shaping). Das Bit 1 aktivierte den Analogschalter für den

Sinusgenerator, das Bit 2 den Analogschalter für den Rechteckgenerator. Bit 3 ($\overline{CE}$) gab den AD 558 zur Frequenzeinstellung frei, Bit 4 ($\overline{DACA}$) aktivierte den Digitalattenuator AD 7528 zur Freigabe des Sinus- oder Rechteckstromes. Bit 5 ($\overline{WR}$ + $\overline{CS}$) aktivierte den AD 7528 zur Einstellung des Strompegels bei Sinus- oder Rechteckpuls. Bit 6 (FF) übte eine "Reset"-Funktion aus, falls das Bit 0 gesetzt war. Bit 7 (MF2) diente der Ausschaltung des Reizstromes, falls Bit 1 gesetzt war. Diese Ausschaltung war mit einer Weiterleitung der Restspannung (x) zwischen den Elektroden an einen festen Widerstand von 560Ω verbunden. Dadurch wurden unspezifische Polarisationseffekte vermieden. Die Bits 0-3 von Port C des VIA 1 wurden als Inputleitungen für die Rückmeldung des Hebelstatus (0= nicht gedrückt, 1=gedrückt) für die 3 Skinnerboxen verwendet. Zur optischen Kontrolle und (späteren) Auswertung der Pausendauern zwischen je zwei Hebeldrücken steuerte jede Systemplatine über ein Reed-Relais einen Kumulativrekorder (Campden Instr. LTD; Modell 654). In diese Verbindung war ein zusätzliches Interface geschaltet, das den Userport eines Commodore VC 64 ansteuerte. Dieser übernahm die Aufzeichnung der Zeitintervalle zwischen je zwei Hebeldrücken und registrierte, ob der vorangegangene Stimulationsstrom ein FR_{20} - oder ein CRF-Reiz gewesen war.

II.2.2.8 Bestimmung der "Verstärkungsschwelle"

Wie unter II.2.2.3 bereits dargestellt wurde, sind zur Bestimmung der "Verstärkungsschwelle" eine Reihe von experimentellen Schritten notwendig. Zunächst muß das Versuchstier für die Stimulation durch jede der beiden implantierten Elektroden darauf trainiert werden, unter einem FR(20)-Plan operantes Hebeldrücken zu zeigen. Anschließend muß ein Kriterium für das Vorliegen einer PRP definiert werden, so daß entschieden

werden kann, ob nach einem FR_{20} -Reiz überhaupt eine Pause vorliegt. Dann muß ein weiteres Training unter dem FR(20)-Plan erfolgen, um das Verhalten zu stabilisieren, d.h. im Sinne des PRP-Kriteriums nach jedem FR_{20} -Reiz überhaupt eine PRP zu erhalten. Anschließend erfolgt die Einführung des CRF-Reizes, dessen Einfluß auf die Auftretenshäufigkeit der PRP's in auf- und absteigenden Darbietungsserien untersucht werden soll. Dieser Einfluß muß - innerhalb gewisser Grenzen - vorhersagbar sein, d.h. es erfordert ein weiteres Training der Versuchstiere mit Darbietung des FR_{20} - und CRF-Reizes, so daß innerhalb einer auf- bzw. absteigenden Darbietungsserie des CRF-Reizes ein konstanter Einfluß auf die PRP-Häufigkeit festgestellt werden kann. Zuletzt erfolgt dann eine 3tägige Ausgangslagenmessung der Verstärkungsschwelle, d.h. derjenigen Reizintensität des CRF-Reizes (in Prozentwerten des FR_{20} -Reizes), der in Kombination mit dem konstanten FR_{20} -Reiz die Auftretenshäufigkeit der PRP's von 80% bestimmt.

II.2.2.8.1 Bestimmung der "optimalen" Reizintensität für den FR_{20}

Zur Bestimmung der optimalen Reizintensität des FR_{20} -Reizes wurden zunächst alle Tiere für jede der beiden implantierten Elektroden unter einem kontinuierlichen Verstärkungsplan trainiert. Die Stimulationsintensität wurde dabei so gewählt, daß der elektrische Reiz mit minimaler Intensität ein Maximum der Hebeldruckhäufigkeit kontrollierte. Dann wurde das von Huston (1968) beschriebene Verfahren der "Verstärkungsreduktion" angewendet, um die Versuchstiere sukzessive vom kontinuierlichen Verstärkungsplan unter die Kontrolle eines FR(20)-Planes zu bringen. Als experimentelle Variation wurde dazu zunächst die Reizintensität des bislang kontinuierlich dargebotenen Reizes für jeweils 19 aufeinanderfolgende operante Reaktionen um 10% abgesenkt. Auf die 20. operante Reaktion erfolgte jedoch die

Darbietung von 100% der vorher kontinuierlich dargebotenen Reizintensität. Dadurch stand das operante Verhalten der Versuchstiere unter der interaktiven Kontrolle zweier Kontingenzen: Bei je 20 operanten Reaktionen waren die ersten 19 Hebeldrücke von einer kontinuierlichen jedoch - in seiner Intensität - reduzierten Darbietung des experimentellen Reizes gefolgt. Auf jede 20. Reaktion erfolgte die Applikation des nicht-reduzierten Reizes. Unter dieser Konstellation der Kontingenzen konnten sich die Versuchstiere in jeder Testsitzung für die Dauer von 1 Stunde, mindestens aber bis zur Emission von 2000 Hebeldrücken, d.h. 100 FR_{20} -Stimulationen, selbstreizen. Dieses bimodale Kriterium wurde vor Beginn des Experimentes festgelegt, um die Versuchstiere hinsichtlich einer minimal erhaltenen Verstärkungsmenge homogen zu halten. Während des Experimentes zeigte sich jedoch, daß die zweite Bedingung, d.h. 2000 Hebeldrücke pro Stunde, immer erfüllt war, so daß dieses Kriterium hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt ist. Nach Ablauf der einstündigen Testsitzung wurden die Tiere in ihre Einzelkäfige zurückgesetzt. Nach einer einstündigen Pause wurde das gleiche Verfahren für die Stimulation durch die zweite implantierte Elektrode wiederholt. Am Folgetag wurde dann eine weitere 10%-ige Reduktion der Stimulationsintensität des für die jeweils ersten 19 operanten Reaktionen kontinuierlich dargebotenen Reizes vorgenommen. Im Gegensatz zum oben geschilderten Experiment 1 (siehe II.1.7) war der Reduktionsfaktor hier für jeden Tag konstant, d.h. er betrug immer 10% der Intensität des FR-Reizes (im Experiment 1 wurde immer eine 25%-ige Reduktion der bereits in der vorausgegangenen Testsitzung reduzierten Stimulationsintensität vorgenommen). Nach Ablauf von 10 Tagen waren somit die jeweils ersten 19 operanten Reaktionen innerhalb eines FR(20)-Trials nicht mehr von einer Stimulation gefolgt. Bei einigen Versuchstieren zeigte sich, wie auch von Huston (1968) sowie Huston und Mills (1971) berichtet

wurde, daß unter den Reduktionsbedingungen die Intensität des FR_{20} -Reizes inadäquat zur Aufrechterhaltung des operanten Verhaltens war. In diesen Fällen wurde für jede Reduktionsbedingung die Intensität des FR_{20} -Reizes solange erhöht, bis der FR_{20} -Reiz das "optimum" Kriterium wieder erfüllte, d.h., daß seine minimale Intensität das Maximum der Hebeldruckhäufigkeit unter der aktuellen Konstellation der Kontingenzen kontrollierte. Die Absenkung des für die jeweils ersten 19 operanten Reaktionen kontinuierlich dargebotenen CRF-Reizes betrug jedoch immer 10% von der ursprünglichen Intensität des FR_{20} -Reizes, so daß für jede Testsitzung die Verminderung der CRF-Intensität (physikalisch) gleichgehalten wurde. Nach Reduktion der CRF-Intensität auf 0µA wurden alle Versuchtiere in täglichen Testsitzungen von 1 Stunde für jede Elektrode über 10 Tage unter dem nun reinen FR(20)- Plan trainiert.

II.2.2.8.2 Qualitative Definition der Post-Reinforcement Pause

Unter II.2.2.3 ist bereits darauf hingewiesen worden, daß der Begriff der PRP einen verhaltenstaxonomischen Terminus darstellt. Will man das Auftreten der PRP als Kriterium für eine "Verstärkungschwelle" wählen, so muß zunächst operationalisiert werden, wann eine PRP vorliegt. Im Prinzip liegt nach jeder operanten Reaktion unabhängig vom Verstärkungsplan eine Pause vor, das sogenannte Inter-Response-Intervall (IRI). Kennzeichen der PRP sind jedoch, daß sie in nicht-kontinuierlichen Verstärkungsplänen nach der Applikation des experimentellen Reizes (Verstärker) auftritt und daß sie länger dauert als die zur konsumatorischen Reaktion benötigte Zeit. Beim Selbstreizverhalten ist jedoch keine eigentliche konsumatorische Reaktion zu beobachten, obwohl einige Autoren (z.B. Deutsch, 1964; Deutsch und Howarth, 1963; Deutsch, Roll und Wetter, 1976) davon ausgehen, daß der elektrische Stimulus 2 Komponen-

ten besitzt, von denen die eine einen bestimmten Motivationszustand induziert, die andere ihn anschließend kompensiert. Die Festlegung, ob eine nach dem FR_{20} -Reiz aufgetretene Pause in der Abfolge der operanten Reaktionen eine PRP darstellt, muß somit für das Selbstreizverhalten anhand anderer Kriterien als die der Dauer der konsumatorischen Reaktion erfolgen. Huston und Mills, die diese Technik 1971 zum ersten Mal verwendeten, bestimmten das Vorliegen einer PRP durch Inspektion der kumulativen Verhaltensaufzeichnung, d.h. anhand eines Beobachterratings. Diese für einen geübten Verhaltensanalytiker sicherlich zulässige Technik ist jedoch schwer zu objektivieren. Pick Cassens und Mills (1973) wählten als Maß der PRP eine Pause von 7 Sekunden. Dieses Maß hat den Nachteil, daß es bei hochfrequentem Hebeldrücken, z.B. 2000 Hebeldrücke pro Stunde, fast nie überschritten wird, d.h. gemäß der gewählten Entscheidungsregel zur Klassifikation der IRI's tritt nie eine PRP auf. Cassens, Shaw, Dudding und Mills (1975) bezeichneten eine Unterbrechung des operanten Verhaltens nach dem FR-Reiz dann als PRP, wenn die Dauer dieser Unterbrechung größer war als das mittlere IRI zwischen den operanten Reaktionen zwischen den Darbietungen von je zwei aufeinanderfolgenden FR-Stimulationen plus 3 Standardabweichungen. Dieses Kriterium hat wiederum den Nachteil, daß es von der Reaktionsrate abhängig ist, da mit steigender Reaktionsrate die IRI's und damit auch die Varianz der IRI's kleiner werden. In der vorliegenden Arbeit galt eine PRP dann als gegeben, wenn die Pause nach dem FR_{20} -Reiz in 9 von 10 Fällen größer war als die IRI's zwischen der letzten und der vorletzten FR_{20}-Stimulation. Die Wahl des 90%-Kriteriums ist dadurch begründet, daß zufällig oder durch nicht kontrollierte Störeinflüsse ein längeres IRI vor der Darbietung des FR_{20} -Reizes auftreten kann, was bei einem 100%-PRP-Kriterium dazu führt, daß eine PRP nicht als solche klassifiziert werden würde. Die hier gewählte Definition

einer PRP beruhte somit auf einem reinen Abzählvergleich: Die Pause nach dem FR_{20} -Reiz wurde mit dem vorangegangenen IRI zwischen der 1. und 2.,' der 2. und 3., ... sowie der 19 und 20 nicht verstärkten operanten Reaktion verglichen. Im Idealfall (s.u.) lagen innerhalb eines FR-Trials 19 IRI's zwischen den nicht verstärkten operanten Reaktionen vor. Eine PRP war anhand des 90%-Kriteriums dann gegeben, wenn das Intervall nach der Applikation des FR_{20} -Reizes in 17 von 19 Fällen größer war als die entsprechenden IRI's. Der Begriff "Idealfall" steht im Zusammenhang mit der Beschreibung "Pause nach der Verstärkung". Dieses "nach" kann "unmittelbar nach" der Verstärkung bedeuten und bezieht sich dann auf das Intervall zwischen der jeweils 20-sten (verstärkten) und der jeweils ersten nicht-verstärkten operanten Reaktion. In diesem Fall ist der "Idealfall" gegeben. "Nach" kann aber auch bedeuten, daß die PRP nur "in zeitlicher Nähe nach" dem FR_{20} -Reiz auftritt. Dies ist insbesondere bei der elektrischen Selbststimulation der Fall, da hier das Verhalten so hochfrequent sein kann, daß nach dem FR_{20} -Reiz noch eine oder zwei "Überschußreaktionen" auftreten können, ohne daß eine PRP vorliegt. In der vorliegenden Arbeit wurde daher zur Bestimmung der PRP das größte Zeitintervall zwischen den ersten 3 operanten Reaktionen nach der Darbietung des FR_{20} -Reizes gewählt. Um als PRP gewertet zu werden, mußte dieses größte Zeitintervall in 90% aller Fälle größer sein als die Dauer der einzelnen IRI's seit dem Auftreten des vorangegangenen "größten Zeitintervalls".

II.2.2.8.3 Überlagerung des FR(20)-Planes mit einem CRF-Plan

Nachdem die Intensität des FR_{20} -Reizes so eingestellt worden war, daß innerhalb der ersten 3 operanten Reaktionen nach seiner Applikation eine PRP - im Sinne der obigen Definition - auftrat, wurde der reine FR(20)-Plan durch einen CRF-Plan

überlagert. Dazu wurde ein weiterer Hirnreiz (CRF-Reiz) eingeführt, der nach *jeder* operanten Reaktion folgte, die nicht vom FR_{20} -Reiz gefolgt war. In diesem Stadium blieb der FR_{20} -Reiz konstant, wohingegen die Intensität des CRF-Reizes in auf- und absteigenden Darbietungsserien solange verändert wurde, bis ein vorher definiertes "Schwellenkriterium" erreicht war. Als "Schwellenkriterium", d.h. als Maß der "Verstärkungsmenge" der jeweiligen Konstellation der Kontingenzen, wurde eine PRP- Auftretenshäufigkeit von 80% definiert. Bei z.B. 2000 Hebeldrücken pro Stunde lagen 100 operante Reaktionen vor, die von dem FR_{20} -Reiz gefolgt waren. In diesem Falle traten unter dem reinen FR(20)-Plan auch 100 PRP's auf. Eine CRF-Intensität galt dann als "Schwellenintensität", wenn sie so gewählt war, daß in diesem Falle anstelle der 100 PRP's nur noch 80 PRP's auftraten. War die Häufigkeit der PRP's kleiner als 80, so galt die entsprechende CRF-Intensität als überschwellig. Unterschwellig war die CRF-Intensität dann, wenn die Anzahl der PRP's mehr als 80 betrug. Zur Festlegung der CRF-Schwellenintensität wurden jedoch nicht 100 sondern nur jeweils 10 FR-Durchgänge betrachtet. Dadurch war gewährleistet, daß innerhalb einer Testsitzung stets die "Schwellenintensität" ermittelt werden konnte. In der aufsteigenden Dabietungsserie wurde die CRF-Intensität - ausgehend von 0µA - in Schritten von 1.57µA erhöht. (Die Wahl dieser Abstufung war an die Feinheit der Intensitätseinstellung durch den verwendeten Mikrocomputer gebunden. Bei einem Intensitätsbereich von 0-100µA konnte die Intensität in 255 Schritten abgestuft werden. Die feinste Veränderung betrug somit 392nA. Eine Veränderung um 1.57µA erhält man somit, wenn die Stimulationsintensität in jeweils vier Schritten angehoben oder gesenkt wird). Die "Schwellenintensität" galt als erreicht, wenn zweimal in Folge innerhalb von 10 FR-Trials nur jeweils 8 PRP's auftraten. In diesem Falle wurde die CRF-Intensität nochmals um 1.57µA

erhöht, um zu gewährleisten, daß sie nun überschwellig war. Bewirkte diese Erhöhung keine Veränderung in der PRP-Häufigkeit, so wurde die CRF-Intensität solange in Schritten von 1.57µA erhöht, bis sie zweimal in Folge für 10 FR-Durchgänge als überschwellig zu klassifizieren war. Anschließend wurde die CRF-Intensität in Schritten von 1.57µA solange abgesenkt, bis sie wiederum zweimal in Folge für 10 FR-Durchgänge das "Schwellenkriterium" erfüllte. Als "Schwellenintensität" ergaben sich somit für die aufsteigende Darbietungsserie jeweils 4 CRF-Intensitäten: 2 identische, die durch die Annäherung von 0µA an den "Schwellenwert" erzielt wurden, und 2 identische, die nach dem Herstellen der Überschwelligkeit durch Absenken der CRF-Intensität erreicht wurden. Als Kennzahl der "Schwellenintensität" für die aufsteigende Darbietungsserie wurde für die jeweilige Testsitzung der *Median* dieser 4 Reizintensitäten betrachtet.

Die Festlegung der "Schwellenintensität" für die absteigende Darbietungsserie erfolgte analog. Zunächst wurde die CRF-Intensität so gewählt, daß sie zu 100% der Intensität des FR_{20} -Reizes entsprach. Anschließend wurde sie in Schritten von 1.57µA solange abgesenkt, bis zweimal in Folge für 10 FR-Durchgänge eine PRP-Auftretenshäufigkeit von 80% vorlag. Dann wurde die CRF-Intensität solange um jeweils 1.57µA weiter abgesenkt, bis der entsprechende Reiz wiederholt für 10 FR-Durchgänge als unterschwellig zu klassifizieren war. In diesem Falle mußten mehr als 8 Pausen auftreten. Daran anschließend wurde die CRF-Intensität wieder in Schritten von 1.57µA erhöht, bis zweimal in Folge für 10 FR-Durchgänge wieder das "Schwellenkriterum" erreicht war. Als Kennzahl der "Schwellenintensität" für die absteigende Reihe wurde wiederum der Median der 4 CRF-Intensitäten gewählt, die beim Erreichen des Schwellenkriteriums vorlagen.

Dieses Verfahren wurde für jedes Tier und für die Stimulation durch jede der beiden Elektroden durchgeführt. Die Reihenfolge des Testens, d.h. die Messung der "Schwellenintensität" in auf- und absteigender Folge, sowie die Hemisphäre, in der stimuliert wurde, wurden dabei täglich vollständig permutiert. Jedes Tier wurde demnach täglich 4 Testsitzungen unterzogen, die jeweils beendet waren, sobald die entsprechende "Schwellenintensität" nach dem obigen Verfahren ermittelt war.

Als Reizströme für den FR_{20} -Reiz wurden sinusoidale Konstant-Strompulse verwendet, die - in Anlehnung an die Arbeit von Huston und Mills (1971) - eine Frequenz von 100Hz, eine Stimulationsdauer von 0.2s und eine Intensität im Bereich von 20 bis 60µA (Spitze bis Spitze) aufwiesen. Die Reizströme des CRF-Reizes wurden bezüglich der Intensität in Prozentwerten des entprechenden FR_{20} -Reizes abgestuft. Hier handelte es sich wiederum um sinusoidale Konstant-Strompulse von 100Hz, deren Stimulationsdauer jedoch auf 0.1s begrenzt war.

II.2.2.9 Injektion des N-Methyl-DL-Aspartats

Nachdem die Schwellenbestimmung über 3 aufeinanderfolgende Tage durchgeführt worden war, erfolgte bei den Versuchstieren die unilaterale Injektion von 0.5µl einer 500nmolaren Lösung von N-Methyl-DL-Aspartat über einen Zeitraum von 75s in einer *akuten* Intervention.

II.2.2.9.1 Herstellung der Injektionslösung

Zur Herstellung einer 500nmolaren Lösung von N-Methyl-DL-Aspartat (Sigma) wurden zunächst 16.2mg dieses Neurotoxins in 1100ml einer 0.154molaren (= 0.9%) NaCL-Lösung in deionisiertem Wasser gelöst. Diese Lösung wurde weiterhin zunächst im

Verhältnis 1:1 und anschließend im Verhältnis 1:100 mit der entsprechenden Kochsalzlösung verdünnt. Zur Stabilisierung des PH-Wertes auf 7.4` wurde dieser Ansatz anschließend mit einer 0.1molaren Natronlauge titriert.

Die Lösung wurde jeweils unmittelbar vor der Injektion frisch hergestellt, so daß der Ansatz bei keiner der Injektionen älter als 5 Stunden war.

II.2.2.9.2 Durchführung der Injektion

Die Injektion des N-Methyl-DL-Aspartats erfolgte in einer Akut-Intervention. Die Versuchstiere wurden dazu mit einer Dosis von 3ml/kg Körpergewicht Equithesin anästhesiert. Zur Läsion des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus wurde nach Eintreten der Anästhesie die Kopfhaut über dem Schädel saggital eingeschnitten und ein Loch von 1mm Durchmesser in die Schädelkalotte gebohrt. Die 2-dimensionalen Koordinaten für diesen Zielpunkt ergaben sich - gemäß dem Atlas von Paxinos und Watson (1986) - zu A: 2.28 IAL; L: 1.8 Durch diese Öffnung wurde anschließend eine Führungskanüle (0.46mm äußerer, 0.25mm innerer Durchmesser; Hamilton, gauge 34) bis auf eine Höhe von H: 3.4 IAL (Paxinos und Watson, 1986) abgesenkt. In der Führungskanüle befand sich ein Edelstahlstift, um ein "Verstopfen" der Kanüle mit Hirngewebe zu verhindern. Dieser Stift ragte um 0.8mm nach unten aus der Kanüle heraus. Nach Erreichen der ventralen Zielkoordinate wurde der Edelstahlstift aus der Führungskanüle herausgezogen und die eigentliche Injektionskanüle (0.2mm äußerer, 0.1mm innerer Durchmesser; Hamilton, gauge 26) in die Führungskanüle eingeführt. Die Injektionskanüle ragte um 1mm aus der Führungskanüle heraus. Dann verblieb die Injektionkanüle zunächst für 5min an ihrem Ort, um eine Kompensation des - durch das Einfügen veränderten - endoplasmatischen Druckes zu gewährleisten. Mittels

eines Präzisonsspritzenantriebes (Harvard Compact Infusion Pump) wurde dann aus einer Hamilton Mikrospritze (5µl) deionisiertes Wasser in einen mit dem Ansatz aus N-Methyl-DL-Aspartat und 0.9%- NaCl-Lösung gefüllten Polyäthylenschlauch gepreßt, der seinerseits mit der Injektionskanüle verbunden war. Bei Wahl der Stufe 9 des Spritzenantriebes wurde so 0.5µl N-Methyl-DL-Aspartatlösung innerhalb von 75s in das mesencephale Hirngewebe eingebracht. Nach der Injektion des Neurotoxins verblieben beide Kanülen für weitere 10min im Hirngewebe, um eine - durch Kapillarkräfte verursachte - Rückdiffusion des Neurotoxins in die Kanülen zu verhindern. Anschließend wurden beide Kanülen gleichzeitig aus dem Hirn gezogen. Das Loch in der Schädelkalotte wurde dann mit Gelfoam verschlossen und mit medizinischem Zahnzement (Paladur) so abgedeckt, daß nicht zu erkennen war, in welcher Hemisphäre die Injektion erfolgt war. Falls notwendig, wurde dann die Schädelhaut über der Kalotte vernäht.

II.2.2.10 Post-Läsionsmessungen

Am Tag nach der Läsion wurden bei allen Tieren die unter II.1.9 beschriebenen neurologischen Tests durchgeführt. Obwohl hier - im Gegensatz zum Experiment 2 - keine Auffälligkeiten auftraten, wurde beschlossen, die Messung der abhängigen Variablen erst nach einer 1tägigen Rekonvaleszenzzeit vorzunehmen, da auch im Experiment 2 die neurologischen Anomalien nach spätestens 3 Stunden nicht mehr vorlagen. Nach der 1tägigen Rekonvaleszenzzeit wurde bei allen Tieren für jede Elektrode die "Schwellenintensität" an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gemessen. Als Kriterien für die Durchführung der Messungen wurden die gleichen Prinzipien zugrunde gelegt, die auch in der Ausgangslagenmessung Anwendung gefunden hatten.

II.2.2.11 Auswertungen

II.2.2.11.1 Histologische Auswertungen

Wie im Experiment 2 wurden die Tiere unmittelbar nach Beendigung der Messungen mit einer Überdosis Equithesin (7.5ml/kg Körpergewicht) anaesthesiert und transcardial mit 0.154molarer (isotonischer) Kochsalzlösung durch den linken Herzventrikel perfundiert. Die Fixierung des Gewebes erfolgte durch eine weitere Durchspülung mit einem Gemisch aus 10%-iger Formaldehyd- und 5%-iger Succrose-Lösung in einem Phosphatpuffer. Nach der Freipräparation der Hirne wurden diese zur Postfixation in eine Lösung gegeben, die bis auf einen auf 30% erhöhten Succrosegehalt mit der vorhergehenden Fixationslösung identisch war. 5 Tage später wurden die Hirne bei -20^0 C auf einem Cryostaten in 40µm dicke Scheiben geschnitten und auf gelatinierte Objektträger aufgezogen. Zur Differenzierung zwischen lädierten Axonen und Perikaria wurden die Schnitte anschließend mit Neutralrot und der von Cruz, Jeanmonod, Meier und Van der Loos (1984) beschriebenen Silber- und Goldtechnik angefärbt. Dieses Verfahren wurde jedoch in folgenden Punkten modifiziert: [1] anstelle von destilliertem Wasser wurde deionisiertes H_2O verwendet. [2] die benutzten Glasgefäße wurden vor Gebrauch mit deionisiertem Wasser und nicht mit Chromsäure gereinigt. [3] nach einer Trockenzeit von 12 Stunden im Brutschrank wurden die Objekträger mit den aufgezogenen Schnitten für die Dauer von 5s in einen auf 35^0 C erwärmten Phosphatpuffer getaucht und für weitere 12 Stunden im Brutschrank bei 38^0 C getrocknet. [4] die 0.75%-ige Silbernitratlösung wurde zweimal verwendet. Beim erstenmal betrug die Imprägnationszeit 45min, beim zweitenmal 50min. [5] der Reduktionssyrup wurde ebenfalls zweimal benutzt. Die Reduktionszeit betrug beim erstenmal 20min, beim zweitenmal 25min.

Im Anschluß an die Färbungen erfolgte eine lichtmikroskopische Bestimmung (Leitz-Orthoplan) des Läsionsausmaßes sowie die Verifikation der Elektrodenpositionen.

II.2.2.11.2 Statistische Auswertung

II.2.2.11.2.1 Formalisierung der Fragestellung

Zur Formalisierung der Fragestellung sollte wieder die von Krauth (1981) vorgeschlagene Verlaufskurvenanalyse durchgeführt werden. Dazu wurden - gemäß dem oben definierten "Schwellenkriterium" - anstelle der Hebeldruckraten diejenigen Intensitäten des CRF-Reizes (in Prozentwerten des FR_{20} -Reizes) betrachtet, bei denen eine PRP-Auftretenshäufigkeit von 80% bei der auf- bzw. absteigenden Darbietungsserie vorgelegen hatte. Die entsprechenden CRF-Intensitäten, gemessen über 3 Tage nach der Läsion, bildeten die Meßwertreihen.

Es sei I_{auf} diejenige Stimulationsintensität des CRF-Reizes, die nach der Läsion in der aufsteigenden Darbietungsserie zu einer Auftretenshäufigkeit der PRP's von 80% geführt hatte. Analog bezeichne I_{ab} diejenige Stimulationsintensität des CRF-Reizes, die in der absteigenden Darbietungsserie zu einer Auftretenshäufigkeit der PRP's von 80% geführt hatte. Diese Werte ergaben sich jeweils als Median aus 4 CRF-Intensitäten für jedes Tier, für jede Elektrode und für jeden Tag (siehe II.2.2.8.3).

Für jedes der Versuchstiere lagen nach der Läsion m=4 Meßwertreihen über t=3 Tage vor:

m(1) = Meßwertreihe bei CRF—Stimulation durch die linke Stimulationselektrode mit I_{auf} ,

m(2) = Meßwertreihe bei CRF-Stimulation durch die rechte Stimulationselektrode mit I_{auf} ,

m(3) = Meßwertreihe bei CRF-Stimulation durch die linke Stimulationselektrode mit I_{ab} und

m(4) = Meßwertreihe bei CRF-Stimulation durch die rechte Stimulationselektrode mit I_{ab} .

Für jede der Meßreihen wird angenommen, daß sie sich durch eine Regressionsbeziehung der Form:

$$X(t) = f(t) + E(t)$$

darstellen läßt.

Dabei sei

$$f(t) = \alpha_0 P_0 + \alpha_1 P_1(t)$$

mit $P_0 = 1$ und $P_1(t) = t_k - \bar{t}$; $k = 1,..,3$; $\bar{t} = \frac{1}{3}\sum_{k=1}^{3} t_k$.

Man erhält:

$$f_{m_1}(t) = \alpha_0(LäL;StL;I_{auf}) + \alpha_1(LäL;StL;I_{auf})P_1(t),$$
$$f_{m_2}(t) = \alpha_0(LäL;StR;I_{auf}) + \alpha_1(LäL;StR;I_{auf})P_1(t),$$
$$f_{m_3}(t) = \alpha_0(LäL;StL;I_{ab}) + \alpha_1(LäL;StL;I_{ab})P_1(t),$$
$$f_{m_4}(t) = \alpha_0(LäL;StR;I_{ab}) + \alpha_1(LäL;StR;I_{ab})P_1(t),$$

falls das Tier in der linken Hemisphäre lädiert wurde und

$$f_{m_1}(t) = \alpha_0(LäR;StL;I_{auf}) + \alpha_1(LäR;StL;I_{auf})P_1(t),$$
$$f_{m_2}(t) = \alpha_0(LäR;StR;I_{auf}) + \alpha_1(LäR;StR;I_{auf})P_1(t),$$
$$f_{m_3}(t) = \alpha_0(LäR;StL;I_{ab}) + \alpha_1(LäR;StL;I_{ab})P_1(t)$$
$$f_{m_4}(t) = \alpha_0(LäR;StR;I_{ab}) + \alpha_1(LäR;StR;I_{ab})P_1(t),$$

falls das Tier in der rechten Hemisphäre lädiert wurde. Setzt man :

$$\alpha_{01} = \alpha_0(LäL;StL;I_{auf}) \quad , \quad \alpha_{05} = \alpha_0(LäR;StL;I_{auf}),$$
$$\alpha_{02} = \alpha_0(LäL;StR;I_{auf}) \quad , \quad \alpha_{06} = \alpha_0(LäR;StR;I_{auf}),$$
$$\alpha_{03} = \alpha_0(LäL;StL;I_{ab}) \quad , \quad \alpha_{07} = \alpha_0(LäR;StL;I_{ab}),$$
$$\alpha_{04} = \alpha_0(LäL;StR;I_{ab}) \quad , \quad \alpha_{08} = \alpha_0(LäR;StR;I_{ab}),$$

und

$$\alpha_{11} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StL};I_{auf}) \quad , \quad \alpha_{15} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StL};I_{auf}),$$
$$\alpha_{12} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StR};I_{auf}) \quad , \quad \alpha_{16} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StR};I_{auf}),$$
$$\alpha_{13} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StL};I_{ab}) \quad , \quad \alpha_{17} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StL};I_{ab}),$$
$$\alpha_{14} = \alpha_1(\text{LäL};\text{StR};I_{ab}) \quad , \quad \alpha_{18} = \alpha_1(\text{LäR};\text{StR};I_{ab}),$$

so ergeben sich folgende Hypothesen für das vorhergesagte kontralaterale Defizit:

$$H_0 = \{(\alpha_{01}, \alpha_{02}, \alpha_{05}, \alpha_{06}) : \alpha_{02} + \alpha_{05} \leq \alpha_{01} + \alpha_{06}\}$$
$$\cup \{(\alpha_{04}, \alpha_{07}, \alpha_{03}, \alpha_{08}) : \alpha_{04} + \alpha_{07} \leq \alpha_{03} + \alpha_{08}\}$$

$$H_A = \{(\alpha_{01}, \alpha_{02}, \alpha_{05}, \alpha_{06}) : \alpha_{02} + \alpha_{05} > \alpha_{01} + \alpha_{06}\}$$
$$\cap \{(\alpha_{04}, \alpha_{07}, \alpha_{03}, \alpha_{08}) : \alpha_{04} + \alpha_{07} > \alpha_{03} + \alpha_{08}\}$$

Inhaltlich bedeuten diese Hypothesen, daß ein kontralaterales Defizit im Ausmaß der erzielten Verstärkung dann gegeben ist, wenn in der aufsteigenden Darbietungsserie bei Stimulation durch die kontralateral gelegene Elektrode das PRP-Kriterium erst bei einer höheren CRF-Stimulationsintensität erreicht wird als bei Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode. Gleichzeitig muß für die absteigende Stimulationsintensität gelten, daß hier bei Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode das PRP-Kriterium bei einer CRF-Stimulationsintensität erreicht wird, die oberhalb der bei ipsilateraler Stimulation gemessenen Intensität liegt. Die Termini "ipsilateral" und "kontralateral" führen wieder zur Summation der Parameter, die Forderung, daß beide Bedingungen gleichzeitig gelten müssen, zieht wieder die Bildung der Vereinigungs- bzw. Durchschnittsmenge der Parametermengen nach sich.

Zur Überprüfung der Gültigkeit der Nullhypothese wurden - unter Berücksichtigung der Holm'schen Alpha-Adjustierung

(Holm, 1979) - 2 nach Lam und Longnecker (1983) modifizierte Rang-Summen-Tests für paarige Daten in der von Krauth (1983) vorgeschlagenen Version berechnet.

II.2.2.12 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf 10 Tiere, die vor der Läsion bilaterales Selbstreizverhalten zeigten und nach der Läsion eine neuronale Degeneration im Bereich des PPN aufwiesen.

II.2.2.12.1 Histologische Befunde

Abbildung 1 zeigt die maximale räumliche Ausdehnung der N-Methyl-DL-Aspartatläsion für alle Tiere. Abbildung 2 zeigt schematisch eine repräsentative unilaterale Läsion des PPN (Tier Nr.3). Das Läsionsausmaß war bei allen Tieren deutlich geringer als bei Verwendung der Radio-Frequenzläsion. Diese Aussage bezieht sich allerdings lediglich auf das Ausmaß der betroffenen Strukturen und nicht auf den Verlauf der Läsion. Die Position der durch die Injektionskanüle verursachten Gliosis wurde bei allen Tieren am caudalen Ende der pars magnocellularis des Nucleus ruber, d.h. zwischen A: 2.96 IAL und A: 2.28 IAL (Paxinos und Watson, 1986) verifiziert. Das rostrale Ende der Läsion lag zwischen A: 2.96 IAL und A: 2.70 IAL, ihre maximale Ausdehnung zwischen A: 2.70 IAL und A: 1.70 IAL (Paxinos und Watson, 1986) bei allen Tieren. Die caudale Begrenzung der Läsion lag zwischen A: 1.36 IAL und A: 1.0 IAL (Paxinos und Watson, 1986). Am caudalen Ende lag die Läsion medial zum posterioren intralaminären Thalamuskern auf der Höhe des lateralen Anteils der Substantia nigra. In ihrem saggitalen Verlauf zeigte sich auf den Coronarschnitten meist eine kugel- bis tropfenförmige Ausdehnung der Gliosis. Bei allen Tieren

Abbildung 1: Schematische Darstellung der maximalen Ausdehnung der durch die unilaterale Injektion von N-Methyl-DL-Aspartat erzielten Läsion für alle 10 Tiere

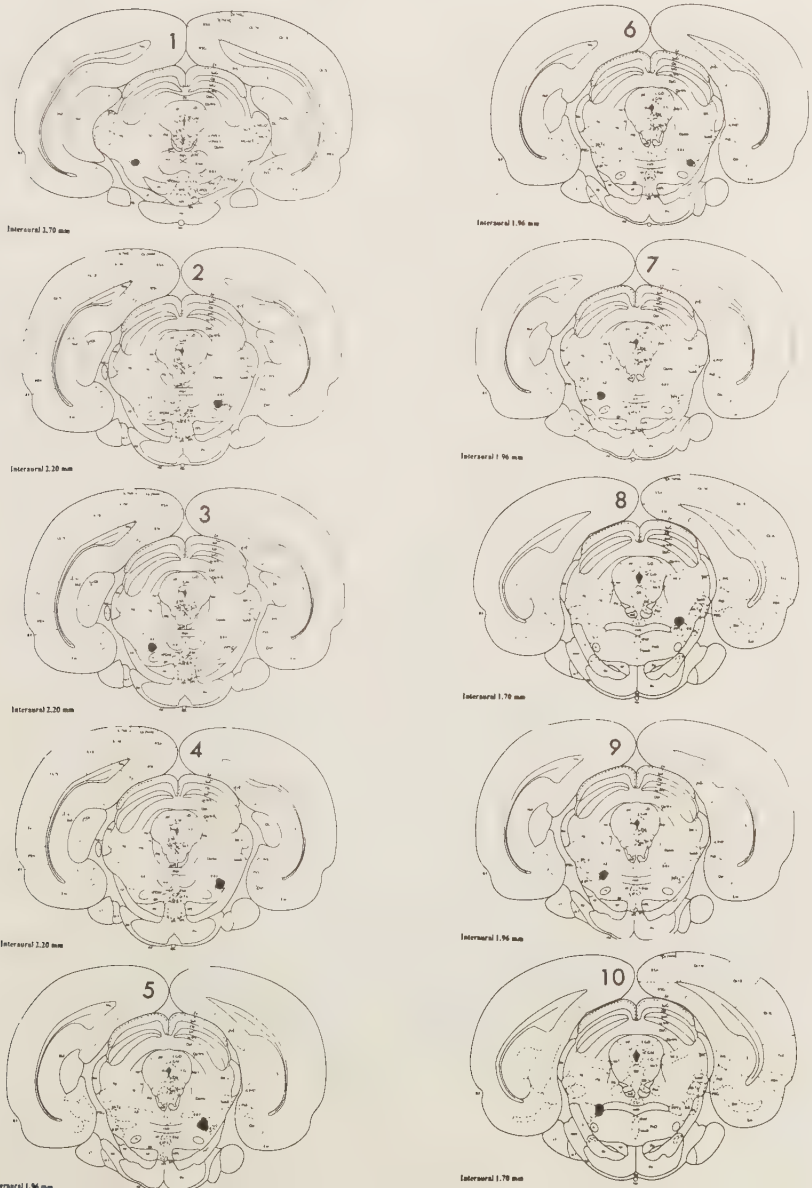
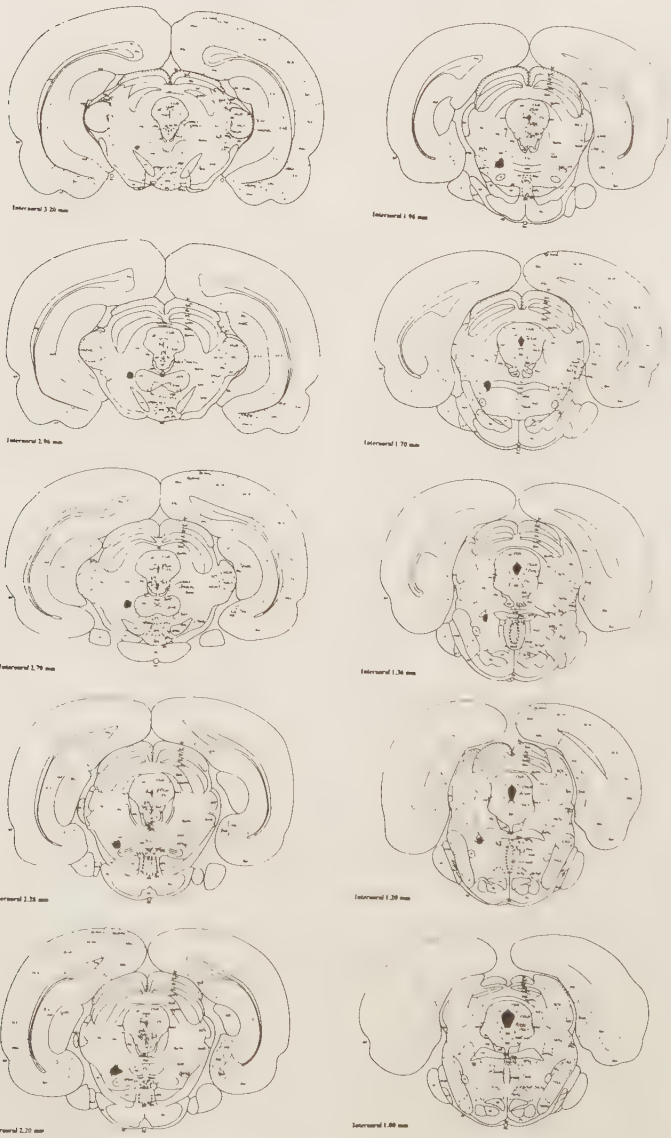


Abbildung 2: Repräsentative Darstellung des Ausmaßes der Läsion (Tier Nr. 3) in der saggitalen Schnittebene von A: 3.20 IAL- A: 1.0 IAL (Paxinos und Watson, 1986)



war anhand der durchgeführten Silber-Gold-Anfärbung keine auffallende Degeneration der durch das Läsionsgebiet ziehenden "fibers of passage" zu erkennen. Diese Feststellung ist jedoch nur von limitierter Aussagekraft, da lediglich eine lichtmikroskopische Analyse vorgenommen wurde. Obwohl eine relativ geringe Konzentration des Neurotoxins injiziert worden war, zeigte sich bei allen Tieren - wie bei der Radio-Frequenzläsion - ein Übergreifen der Läsion auf das retro-rubrale Feld (A8). Diese unspezifischen neuronalen Degenerationen waren hier jedoch - im Vergleich zur Radio-Frequenzläsion - weitaus geringer.

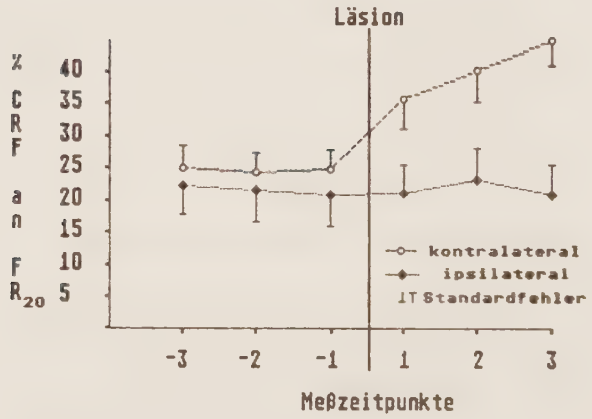
II.2.2.12.2 Generelle Verhaltensbeobachtungen

Im Gegensatz zum Experiment 2 konnte bei keinem der Tiere eine neurologische Anomalie nach der Läsion festgestellt werden. Da im Vergleich zum Experiment 2 ein anderes Anästhetikum vor der Durchführung der Läsion verwendet worden war (hier Equithesin im Vergleich zu Thalamonal beim Experiment 2), waren die Tiere nach Aufwachen aus der Narkose für 2-3 Stunden größtenteils motorisch inaktiv. Die Flexions-, Aufricht- und Greifreflexe waren jedoch bereits in diesem Stadium intakt. Drehverhalten konnte weder mit akustischer ("Schnippen der Finger") noch mit visueller Stimulation (flackendes Licht) induziert werden.

II.2.2.12.3 Selbstreizverhalten

Bei allen Tieren zeigte sich Selbstreizverhalten nach der Läsion zu den in der Ausgangslage festgelegten Intensitäen des FR_{20}-Reizes bei Stimulation durch jede der beiden Elektroden. Bei Überlagerung des FR(20)-Plans mit dem CRF-Plan ergaben sich in der aufsteigenden Darbietungsserie bei ipsilateraler Stimulation nach der Läsion nur geringfügige Veränderungen

Abbildung 3: Gemittelte Intensität des CRF-Reizes in Prozentwerten der Intensität des FR_{20} -Reizes für 3 Tage vor und nach der Läsion bei aufsteigender Darbietungsserie



der CRF-Intensität bei Erreichen des Schwellenkritriums (Tabelle C1 und Abbildung 3). Die über alle Tiere gemittelte Schwellenintensität des CRF-Reizes war unter dieser Bedingung am 2. Tag nach der Läsion identisch mit der am 2. Tag vor der Läsion und am 3. Tag nach der Läsion identisch mit der am 1. Tag vor der Läsion. Lediglich die Werte am 3. Tag vor und am 1. Tag nach der Läsion waren geringfügig unterschiedlich (Tabelle C4). Für die Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode zeigten sich nach der Läsion deutliche Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten (Tabelle C1 und Abbildung 3). Mittelt man über alle Tiere und über die 3

Tage vor der Läsion, so lag hier die Schwellenintensität bei 24.45% der Intensität des FR_{20}-Reizes (aus Tabelle C4). Am 1. Tag nach der Läsion zeigte sich ein Anstieg auf 35.6%, am 2. Tag auf 39.9% und am 3. Tag auf 44.7% der Intensität des FR_{20}-Reizes (Tabelle C4). Dieser Anstieg entspricht einer Erhöhung der Schwellenintensität von 45.31% am 1. Tag, von 62.86% am 2. Tag und von 82.45% am 3. Tag nach der Läsion, im Vergleich zum Niveau der Ausgangslage (aus Tabelle C4). Die signifikanzstatistische Überprüfung mit der von Krauth (1983) vorgeschlagenen Version des nach Lam und Longnecker (1979) modifizierten Wilcoxon Rang-Summen-Tests ergab, daß die Niveaus der Verläufe der Meßwertkurven für die ipsi- und kontralaterale Stimulation bei aufsteigender Darbietungsserie des CRF, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0.00002$, als unterschiedlich zu betrachten sind. Nach der Läsion war vornehmlich ein Anstieg der Schwellenintensität des CRF-Reizes für die Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode (Abbildung 3) festzustellen. Wie aus Tabelle C1 und C4 sowie aus Abbildung 3 weiter zu erkennen ist, war die Schwellenintensität für den CRF bei aufsteigender Stimulation bereits vor der Läsion für die Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode - im Vergleich zur ipsilateralen Stimulation - tendenziell erhöht. Diese Tendenz scheint durch den Einfluß der Läsion vergrößert worden zu sein. Aus Tabelle C3 und Abbildung 3 ist ersichtlich, daß die Schwellenwerte für die kontralaterale Stimulation nach der Läsion einen ausgeprägten linearen Trend aufweisen, wohingegen die gleichen Werte für die ipsilaterale Stimulation nur geringfügig trendbehaftet sind.

Bei der absteigenden Darbietungsserie des CRF unterschieden sich nach der Läsion die Schwellenintensitäten sowohl für die ipsi- als auch für die kontralaterale Stimulation - im Vergleich zu den Werten vor der Läsion (Tabelle C2 und C4 sowie

Abbildung 4: Gemittelte Intensität des CRF-Reizes in Prozentwerten der Intensität des FR_{20} -Reizes für 3 Tage vor und nach der Läsion bei absteigender Darbietungsserie

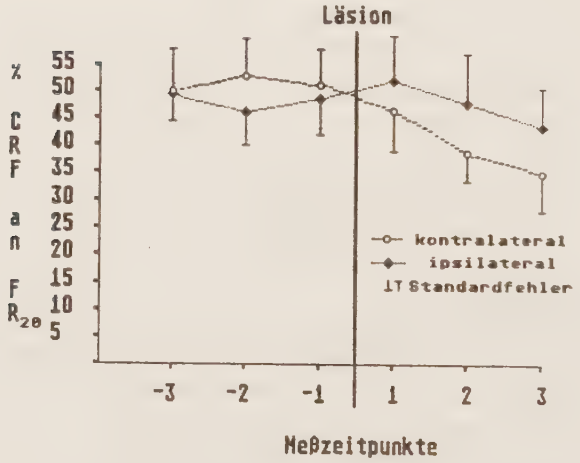


Abbildung 4). Bei Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode lag die über alle Tiere und Meßzeitpunkte gemittelte Schwellenintensität des CRF bei 47.55% der Intensität des FR_{20}-Reizes. Am 1. Tag nach der Läsion betrug die Abweichung von diesem Wert 8%, am 2. Tag 0% und am 3. Tag -9.3% (aus Tabelle C4). In Bezug auf die Streuung der Mittelwerte vor und nach der Läsion (Tabelle C4) sind diese Abweichungen jedoch als gering zu betrachten. Tabelle C3 und Abbildung 4 zeigen, daß bei ipsilateraler Stimulation und absteigender Darbietungsserie des CRF vor der Läsion kein und nach der Läsion ein schwacher fallender Trend bestand. Bei Stimulation durch

die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode waren nach der Läsion für die absteigende Darbietungsserie ebenfalls Unterschiede zur Ausgangslage festzustellen. Bei Mittelwertsbildung über alle Tiere und Meßzeitpunkte vor der Läsion lag die Schwellenintensität des CRF-Reizes bei 50.89% der Intensität des FR_{20}-Reizes (aus Tabelle C4). Am 1. Tag nach der Läsion betrug die Abweichung von diesem Wert -9.6%, am 2. Tag -24.52% und am 3. Tag -32.11% (aus Tabelle C4). Nach der Läsion lagen somit alle Schwellenintensitäten unterhalb des Ausgangslagenniveaus. Wie bei der ipsilateralen Stimulation zeigte sich auch hier ein fallender Trend in den Schwellenwerten nach der Läsion (Tabelle C3 und Abbildung 4). Ein signifikanzstatistischer Vergleich der Niveaus der Meßwertreihen für die Stimulation durch die ipsi- bzw. kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p>0.25$; modifizierter Wilcoxon Rang-Sumen-Test).

Da aufgrund der unter II.2.2.11.2 definierten Alternativhypothese die Niveaus der Meßwertreihen für die ipsi- und kontralaterale Stimulation bei aufsteigender **und** bei absteigender Darbietungsreihe unterschiedlich sein müssen, ist die dort definierte Nullhypothese beizubehalten.

II.2.2.13 Diskussion

Die Ergebnisse dieses Experimentes zeigen, daß eine unilaterale Zerstörung der Ursprungszellen des Gebietes des Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus zu einer Veränderung der Schwellenintensitäten des CRF-Reizes in einer auf- und absteigenden Darbietungsserie führt. Diese Schwellenintensität war als jene Stimulationsintensität des CRF-Reizes definiert, die bei Überlagerung eines FR(20)-Planes mit einem kontinuierlichen Verstärkungsplan zu einer PRP-Auftretenshäufigkeit von 80% bei Konstanthaltung der Intensität des FR_{20}-Reizes führt. Das Auftreten der PRP's wurde wiederum als ein Maß betrachtet, das Auskünfte über die Menge an erzielter Verstärkung durch die kombinierten Kontingenzen liefert. Dabei erfolgte die Interpretation dieses Maßes auf der rein verhaltensanalytischen Ebene: Eine Kontingenz, bei der keine Unterbrechungen im Verhaltensablauf der operanten Reaktionen vorliegen, besitzt einen höheren Verstärkungswert als eine Kontingenz, bei der Pausen im Ablauf der operanten Reaktionen auftreten. Diese Interpretation war durch die unter II.2.2.8 bzw. I.5.2.3 dargestellten Überlegungen begründet. Bei der aufsteigenden Darbietungsserie des CRF-Reizes zeigte sich nach der Läsion ein signifikanter Anstieg der CRF-Schwellenintensität, wenn - im Vergleich zur ipsilateralen Stimulation - durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode stimuliert wurde. Unter den hier vorgenommenen Operationalisierungen ist dieser Anstieg als Verminderung im Ausmaß an erzielter Verstärkung zu interpretieren. Diese Interpretation wird durch folgende Überlegungen begründet: Bei der aufsteigenden Darbietungsserie steht das operante Verhalten zunächst unter alleiniger Kontrolle des FR_{20}-Reizes, da die Intensität des CRF-Reizes zu Beginn der Serie 0µA beträgt. Das operante Verhalten ist in diesem Falle durch das Auftreten von Pausen (PRP's) nach der Verstärkung gekennzeichnet. Der Verstärkungs-

plan erzielt - im Vergleich zu einem kontinuierlichen Verstärkungsplan - ein geringeres Ausmaß an Verstärkung. Die Erhöhung der CRF-Intensität führt zu einem Verschwinden der Pausen, d.h. diese Kombination des CRF- und FR(20)Planes nähert sich von ihrer Verstärkungswirkung her der Effektivität eines kontinuierlichen Verstärkungsplanes an. Betrachtet man als Kennzahl für das Ausmaß an erzielter Verstärkung eine feste Grenze, d.h. z.B. eine PRP-Auftretenshäufigkeit von 80%, so ist - bezüglich des Ausmaßes an erzielter Verstärkung - jene CRF-FR_{20} Kombination als effektiver zu betrachten, die diese Grenze (bei konstantem FR_{20}) mit einer niedrigeren CRF-Intensität - im Vergleich zu einer entsprechenden Kombination mit höherer CRF-Intensität - erreicht. Für das hier durchgeführte Experiment war somit bei aufsteigender Darbietungsserie die CRF-FR_{20} -Kombination bei ipsilateraler Stimulation - im Vergleich zur kontralateralen Stimulation - nach der Läsion als effektiver zu betrachten. Vor der Läsion haben zwischen der ipsi- und kontralateralen Stimulation tendenzielle Unterschiede im Ausmaß an erzielter Verstärkung bestanden. Solche Unterschiede vor einer Intervention erschweren im Allgemeinen die Interpretation jedweder Interventionseffekte. In dem hier durchgeführten Experiment lag dieser Unterschied in einer mittleren Größenordnung von 4%. Bezogen auf die Intensität des FR_{20} -Reizes mußte somit bei kontralateraler Stimulation die Intensität des CRF-Reizes zum Erreichen des Schwellenkriteriums im Mittel um 4% höher gewählt werden als bei entsprechender ipsilateraler Stimulation. Nach der Läsion lag dieser Unterschied jedoch bei einer mittleren Größenordnung von 19%, d.h. die in der Ausgangslage bestehende Differenz hatte sich ungefähr verfünffacht. In Anbetracht dieser Größenordnungen erscheint es unplausibel, die nach der Läsion auftretenden Unterschiede auf unspezifische Selektionseffekte zurückzuführen. In diesem Zusammenhang erweist sich überdies das Auffinden von Selek-

tionseffekten als schwierig. Durch die Wahl des experimentellen Verfahrens (interhemisphärisches Kontrollgruppendesign) wurden unter beiden Bedingungen immer die gleichen Tiere gereizt, so daß kein Fehler bei der Stichprobenselektion auftreten konnte. Alternativ kann auch an eine unterschiedliche Sensitivität beider Hemisphären gegenüber der Applikation der experimentellen Reize gedacht werden, die z.B. einen differentiellen Transfereffekt bewirkt haben könnte. Im Rahmen der Versuchsplanung wurde jedoch eine vollständige Randomisierung zur Durchführung der Läsion vorgenommen. Als Ergebnis dieses Verfahrens wurden 5 Tiere in der linken und 5 Tiere in der rechten Hemisphäre lädiert. Demzufolge bezieht sich der Terminus "ipsilaterale" Stimulation auf 5 Tiere, die rechts lädiert und stimuliert wurden und auf weitere 5 Tiere, die links lädiert und links stimuliert wurden. Eine analoge Überlegung gilt für die kontralaterale Stimulation. Wenn also tatsächlich eine Hemisphärensensibilität gegenüber der Applikation der experimentellen Reize besteht, so ist sie qualitativ sowohl bei ipsi- als auch bei kontralateraler Stimulation in gleichem Ausmaß vorhanden. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß ein qualitativ gleichgerichteter Effekt unter beiden Stimulationsbedingungen zu quantitativ unterschiedlichen Auswirkungen führt. Bezüglich der experimentell durchgeführten Variationen könnte ein solcher Effekt durch das Ausmaß der Läsion und durch die Höhe der Intensität des FR_{20}- bzw. CRF-Reizes moduliert sein. Für beide Klassen der unabhängigen Variablen ist eine solche Annahme jedoch unwahrscheinlich, da die Größe der Läsion unter beiden Stimulationsbedingungen gleich war (interhemishärisches Kontrollverfahren) und die Intensität des FR_{20}-Reizes sowohl bei der ipsi- als auch bei der kontralateralen Stimulation im Bereich von 39µA-53µA lag. Auch die Annahme von Versuchsleitereffekten sollte durch die hier gewählte Blindanordnung ausgeschlossen werden können. Ein häufig angeführtes Argument bei Experimen-

ten mit tendenziellen Unterschieden in der Ausgangslage ergibt sich aus dem "Wilder'schen Ausgangslagenproblem". Hieraus läßt sich die Argumentation ableiten, daß eine durch die experimentelle Variation herbeigeführte Abweichung von der Ausgangslage nicht zweifelsfrei im Sinne eines Interventionseffektes zu interpretieren ist, wenn die entsprechenden Werte der abhängigen Variablen bereits in der Ausgangslage für die Experimental- und Kontrollgruppe unterschiedlich sind. Angewendet auf die Ergebnisse dieses Experimentes ist die Anführung eines entsprechenden Argumentes jedoch nicht schlüssig, da sich das Kriterium für einen Unterschied auf das Ausmaß der Veränderung einer experimentellen Variation (Intensität des CRF-Reizes) zum Erreichen eines in der Ausgangslage und nach der Intervention identischen Verhaltensmaßes (PRP-Auftretenshäufigkeit von 80%) bezog. Nach diesen Überlegungen erscheint lediglich eine Annahme plausibel, wonach der Unterschied der CRF-Schwellenintensität in der Ausgangslagenmessung als Artefakt des gewählten Randomisierungsverfahrens anzusehen ist. Dieser Artefakt sollte vor und nach der Läsion in gleichem Ausmaß vorliegen, da nach der Läsion das gleiche Randomisierungsverfahren wie in der Ausgangslage angewendet worden war. Es erscheint somit sinnvoll, nach der Läsion alle Abweichungen von der Ausgangslage auf einen Interventionseffekt zurückzuführen. In diesem Sinne darf geschlossen werden, daß für die aufsteigende Darbietungsserie eine *lateralisierte kontralaterale Beeinträchtigung* des Ausmaßes an erzielter Verstärkung durch die Läsion induziert wurde.

Auch bei der absteigenden Darbietungsserie zeigten sich nach der Läsion unterschiedliche Effekte für die ipsi- bzw. kontralaterale Stimulation. In Analogie zu den oben aufgeführten Überlegungen mußte hier gelten, daß die Läsion dann eine Verminderung im Ausmaß an erzielter Verstärkung bewirkt,

wenn das PRP-Kriterium bei einer CRF-Intensität erreicht wird, die über der in der Ausgangslage gemessenen Intensität liegt. Die inhaltliche Interpretation besteht darin, daß zu Beginn der absteigenden Reihe das operante Verhalten der Tiere unter der Kontrolle eines kontinuierlichen Verstärkungsplanes steht. Dieser Plan besitzt eine höhere Verstärkungseffektivität als ein Plan, der Pausen im Ablauf der operanten Reaktionen erzeugt. Reduziert man nun die Intensität der CRF-Stimulation, so gerät das operante Verhalten unter die Kontrolle eines gemischten Verstärkungsplanes, der wiederum PRP's bewirkt. Erfolgt das Auftreten der PRP's nach der Läsion zu einem späteren Zeitpunkt als vor der Läsion, d.h. erst bei einer vermehrten Reduktion der CRF-Intensität, so erzielt die entsprechende Kontingenz - gemäß den vorgenommenen Operationalisierungen - einen höheren Verstärkungswert. Wie bei der aufsteigenden Darbietungsserie waren die CRF-Intensitäten für die kontralaterale Stimulation gegenüber der ipsilateralen Stimulation in der Ausgangslage tendenziell erhöht und zwar in einer Größenordnung von 3,5%. Nach der Läsion veränderte sich dieser Unterschied jedoch in die entgegengesetzte Richtung. In diesem Falle waren die CRF-Schwellenintensitäten bei kontralateraler Stimulation gegenüber der ipsilateralen in einer Größenordnung von 8% vermindert. Die Verminderung bei ipsilateraler Stimulation lag im Mittel in einer Größenordnung von 0.2%. Dieser Effekt war nicht signifikant. In der Terminologie der vorgenommenen Operationalisierungen bedeutet dies, daß die kontralaterale Stimulation - tendenziell - zu einer Steigerung im Ausmaß an erzielter Verstärkung geführt hat.

Dieses überraschende Ergebnis bedarf einer ausführlichen Interpretation. Zunächst erscheint es unplausibel, daß die durchgeführte Läsion in Abhängigkeit von der Darbietungsform des CRF-Reizes zu unterschiedlichen Effekten auf das operationali-

sierte Verstärkungsmaß führt. Ein solcher Effekt wäre nur denkbar, wenn eine Interaktion zwischen dem Ausmaß der Läsion und der Art der Darbietung des CRF-Reizes angenommen werden könnte. Aufgrund der bereits oben aufgeführten Kontrollbedingungen (interhemisphärisches Kontrollverfahren, randomisierte Auswahl der Art der Darbietungsserie) ist eine solche Interaktion nicht anzunehmen. Eine mögliche Fehlerquelle liegt jedoch in der Art der Darbietungsserie selbst. Bei der aufsteigenden Darbietungsserie erfolgt solange eine Erhöhung der CRF-Intensität, bis sich die Anzahl der Pausen vermindert. In dieser Bedingung wird somit experimentell das Auftreten von Pausen von einer Erhöhung der Intensität des CRF-Reizes gefolgt, d.h. verstärkt. Die Tatsache, daß es überhaupt zu einer Verminderung der Pausenhäufigkeit kommt, kann dadurch begründet werden, daß das Unterlassen von Pausen nicht zu einem Absenken der CRF-Stimulation, d.h. nicht zur Vorenthaltung der Verstärkung führt. Bei der absteigenden Darbietungsserie treten in der Anfangsphase, d.h. wenn die CRF-Intensität der FR_{20}-Intensität entspricht, keine Pausen auf. Das Nicht-Auftreten der PRP's ist hier von einer Absenkung der CRF-Intensität, d.h. von einer Vorenthaltung einer "höheren" Verstärkung gefolgt. Diese "Bestrafung" endet erst dann, wenn das Tier eine bestimmte Anzahl von Pausen emittiert. Eine solche Argumentation besagt überdies, daß eine Intervention, die dazu führt, daß die CRF-Schwellenintensität nach der Intervention reduziert ist, zu einer Verminderung des durch diesen Reiz erzielten Ausmaßes an Verstärkung geführt hat. In diesem Falle mußte mehr an Verstärkung vorenthalten werden (im Vergleich zur Ausgangslage), um das gleiche Kriterium zu erreichen. Aufgrund dieser Argumentation müßte man dann für die absteigende Darbietungsserie eine - im Vergleich zur Ausgangslage - erniedrigte CRF-Schwellenintensität für eine verminderte Verstärkungseffizienz vorhersagen.

Ob eine solche Argumentation für die vorliegenden Ergebnisse zutreffend ist, kann jedoch an dieser Stelle nicht entschieden werden. Allerdings sollte beachtet werden, daß bei dieser Auslegung der Ergebnisse die verstärkende Wirkung der Stimulation ausschließlich an die Intensität des CRF-Reizes gebunden wäre und nicht, wie im hier vorgenommenen Falle, an die Interaktion zweier Kontingenzen.

Eine weitere Fehlerquelle ist möglicherweise durch die Wahl des asymmetrischen Schwellenkriteriums gegeben. Bei der aufsteigenden Darbietungsserie mußte lediglich eine PRP-Auftretenshäufigkeit von 100% auf 80% gesenkt werden. Bei der absteigenden Darbietungsserie war das Schwellenkriterium jedoch erst erreicht, wenn eine PRP-Häufigkeit von 0% auf 80% erhöht worden war. Im Hinblick auf die dazu erforderliche CRF-Intensität besteht somit für die absteigende Darbietungsserie eine größere Variation, die sich auch in den Standardfehlern niederschlägt. Durch diese zufälligen Fluktuationen wäre dann ein über 3 Meßzeitpunkte geschätzter tendenzieller Unterschied zwischen der ipsi- und kontralateralen Stimulation denkbar.

Neben diesen Interpretationen zur Deutung eines tendenziellen Unterschiedes zwischen den beiden Stimulationsbedingungen nach der Läsion bleibt die Frage bestehen, warum die Läsion bei der aufsteigenden Darbietungsserie zu einem lateralisierten Effekt geführt hat, bei der absteigenden Darbietungsserie jedoch nicht. Eine Möglichkeit zur Erklärung dieses Phänomens liegt darin, daß der Einfluß der Läsion auf das Schwellenkriterium für beide Darbietungsserien nicht symmetrisch ist. Zu Beginn der aufsteigenden Darbietungsserie standen die Versuchstiere ausschließlich unter der Kontrolle eines reinen FR(20)-Planes. Gerade für die Selbststimulation ist aber operantes Verhalten unter einem FR(20)-Plan schwer zu etablieren. Dies läßt darauf schließen, daß die durch einen solchen Plan ausgeübte Kontrolle

relativ instabil gegenüber experimentellen Variationen ist. Anders verhält es sich zu Beginn der absteigenden Darbietungsserie. Hier liegt zu Beginn ein kontinuierlicher Verstärkungsplan vor, dessen Kontrolle über das operante Verhalten sehr robust ist. Wie bereits von Huston und Borbély (1973; 1974) nachgewiesen wurde, übt ein solcher Plan auch dann noch Kontrolle über das Verhalten der Tiere aus, wenn ihnen das gesamte Telencephalon entfernt worden ist. Unter diesen Gesichtspunkten darf man nicht unbedingt erwarten, daß eine experimentelle Variation ein Verhalten in gleichem Ausmaß beeinflußt, für das unterschiedliche Kontingenzen vorliegen. Diese Überlegungen gelten allerdings nur für den Beginn der entsprechenden Darbietungsserie. Ob und in welchem Ausmaß eine experimentelle Variation sich dynamisch verändernde Kontingenzen (z.B. durch Erhöhung oder Absenkung der CRF-Intensität) differentiell beeinflußt, ist noch nicht untersucht und kann auch durch die Ergebnisse dieses Experimentes nicht beantwortet werden.

Vergleicht man die Effekte beider Darbietungsformen miteinander, so ist interessant, daß die gemittelten CRF-Intensitäten nach der Läsion für die kontralaterale Stimulation trendbehaftet waren, die entsprechenden Werte für die ipsilaterale Stimulation jedoch nahezu unverändert blieben. Dies läßt darauf schließen, daß die Wirkung der Läsion auf das definierte Schwellenkriterium einen dynamischen Charakter hatte. Zur Überprüfung dieses Phänomens wäre es interessant gewesen, die Messung der Verstärkungsschwelle noch über einige Tage fortzuführen. Die Realisierung dieses Vorhabens war jedoch mit einigen Schwierigkeiten verbunden, denn dazu hätte die FR-Intensität erhöht werden müssen. Bereits am 4. Tag nach der Läsion zeigten 6 Tiere für die kontralaterale Stimulation und 2 Tiere für die ipsilaterale Stimulation bei Konstanthaltung des FR_{20}-Reizes kein Selbstreizverhalten mehr. Eine Erhöhung der FR_{20}-Intensität

bewirkte jedoch eine erneutes Auftreten des operanten Verhaltens. Eine solche Manipulation bewirkt jedoch, daß die Werte nach der Läsion nicht mehr mit denen der Ausgangslage vergleichbar sind, da die "Schwellenintensität" des CRF-Reizes von der Höhe des FR_{20}-Reizes abzuhängen scheint (siehe auch Huston und Mills, 1971). Als weitere Alternative hätte man während der 3tägigen Meßperiode mehrere Messungen durchführen können, um über die Art des Trends genauere Aufschlüsse zu gewinnen. Diese Möglichkeit wurde jedoch nicht in Betracht gezogen, da das hier dargestellte Experiment unter möglichst ähnlichen Bedingungen wie das Experiment 2 ablaufen sollte.

Zusammengefaßt weisen die Ergebnisse aus den Experimenten 2 und 3 darauf hin, daß unilaterale Läsionen im Gebiet des PPN zu einer lateralisierten kontralateralen Verminderung im Ausmaß an erzielter Verstärkung führen können. Diese Befunde sind jedoch lediglich als "richtungsweisend" anzusehen, da die Ergebnisse beider Experimente keine generelle Schlußfolgerung zulassen. Die Daten aus Experiment 3 legen darüber hinaus die Annahme nahe, daß derartige lateralisierte Einflüsse auf eine alleinige Zerstörung der Ursprungszellen im Gebiet des PPN hervorgerufen sein können. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß eine Modulation dieses Effektes durch eine zusätzliche Zerstörung der durch dieses Gebiet hindurchziehenden "fibers of passage" möglich ist.

Korrelative Schlußfolgerungen der aus dem Experiment 3 vorliegenden Ergebnisse zu anatomischen und funktionalen Befunden sollen an dieser Stelle nicht weiter aufgeführt werden, da sie bereits in der Diskussion zu Experiment 2 expliziert wurden.

III. Abschließende Diskussion

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Experimente weisen darauf hin, daß sowohl die Area präoptica (POA) als auch der Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (PPN) in funktionalem Zusammenhang zum lateral-hypothalamischen Selbstreizverhalten (LH-SS) stehen. Die Art dieses Zusammenhanges läßt sich weiter präzisieren: an der Modulation des LH-SS ist vermutlich die ipsilateral zur Stimulationselektrode gelegene POA und der kontralateral zur Stimulationselektrode gelegene PPN in höherem Ausmaß beteiligt als die kontralateral zur Elektrode gelegene POA bzw. der ipsilateral zur Elektrode gelegene PPN.

Diese Ergebnisse wurden durch eine unilaterale Zerstörung des Gebietes der POA durch eine Injektion von 1µl Ibotensäure in einer Konzentration von 0.5µg/µl und durch eine unilaterale Zerstörung des Gebietes des PPN durch eine Radio-Frequenzläsion oder durch eine Injektion von 0.5µl N-Methyl-DL-Aspartat in einer 0.5molaren Konzentration gewonnen. Als abhängige Variable wurde vor und nach der unilateralen Zerstörung des Gebietes der POA_ eine Raten-Intensitätsfunktion mit zwei Stützstellen betrachtet. Zum einen wurde die Hebeldruckrate zu einer Stimulationsintensität gemessen, die unter Ausgangslagenbedingungen als "optimal" für die entsprechende Elektrode klassifiziert worden war. Zum anderen wurde die Operantenhäufigkeit für eine Stimulationsintensität ausgewertet, für die unter Ausgangslagenbedingungen anhand einer linearen Regression vorhergesagt worden war, daß sie 25% der Hebeldruckrate kontrollierte, die unter "optimalen" Stimulationsbedingungen auftrat. Vor und nach der unilateralen Zerstörung des Gebietes des PPN durch eine Radio-Frequenzläsion wurde eine Raten-Intensitätsfunktion mit 3 Stützstellen ermittelt. Hierzu wurde die Hebeldruckhäufigkeit gemessen, die bei Stimulation mit 100%,

75% und 56.25% einer in der Ausgangslage ermittelten "optimalen" Stimulationsintensität auftrat. Vor und nach der unilateralen Läsion des Gebietes des PPN durch die Injektion von N-Methyl-DL-Aspartat wurde ein Schwellenmaß mit 2 Stützstellen betrachtet. Dazu wurde die Intensität eines experimentell in seiner Intensität variierten kontinuierlich dargebotenen Hirnreizes (CRF-Reiz) gemessen, bei der - in Kombination mit der Applikation eines konstanten, nach jeweils 20 operanten Reaktionen dargebotenen, Hirnreizes (FR_{20}-Reiz) - eine 80%-ige Auftretenshäufigkeit von Pausen nach Gabe des FR_{20} -Reizes in einer auf- und absteigenden Darbietungsreihe vorlag.

Die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse ist unter den Gesichtspunkten der internen Validität in folgenden Punkten eingeschränkt:

[1] Es kann nicht eindeutig geschlossen werden, daß ausschließlich die POA bzw. der PPN für eine lateralisierte Beeinflussung von LH-SS verantwortlich sind. Die histologische Auswertung der unilateralen Läsion im Gebiet der POA ergab, daß neben der POA auch der Nucleus accumbens, der Globus Pallidus und Teile der Area hypothalamica, pars anteriores sowie pars lateralis durch die Läsion betroffen waren. Diese unspezifische Zerstörung zusätzlicher Gebiete hat möglicherweise die Effekte, die durch den Ausfall der POA entstanden sind, moduliert. Die Richtung einer solchen Interaktion kann aus den hier vorgelegten experimentellen Daten nicht bestimmt werden. Der Vergleich des Läsionsausmaßes der hier dargestellten Arbeit mit dem der Referenzstudie von Muñoz, Keller und Huston (1985) legt jedoch die Annahme nahe, daß die unspezifische Läsion der weiteren Gebiete eher eine untergeordnete Rolle spielt. Aufgrund einer fehlenden morphometrischen Auswertung kann auch nicht als sichergestellt gelten, daß die Perikarya

principales innerhalb der POA vollständig zerstört waren. Bedingt durch die limitierte Aussagekraft der vorgenommenen Anfärbungen des morphologischen Materials in Verbindung mit einer rein lichtmikroskopischen Analyse bleibt weiterhin die Frage offen, ob die Ibotensäureinjektion tatsächlich nur die Perikarya der im Läsionsgebiet gelegenen Zellen betroffen hat, oder ob zusätzlich auch "fibers of passage" zerstört wurden. Die Zurückführung des ipsilateralen Abfalls im LH–SS auf die Zerstörung der Neurone im Läsionsgebiet muß somit unter den Einschränkungen getroffen werden, die allgemein für das verwendete Neurotoxin gelten (siehe z.B. Dunnet, Whishaw, Jones und Bunch, 1987; Garey und Hornung, 1980; Markowska, Bakke, Walther und Ursin, 1985; Schwarzc, Köhler, Fuxe, Hökfelt und Goldstein, 1979; Schwarzc, Hökfelt, Jonsson, Goldstein und Terenius, 1979). Daher kann nicht eindeutig geschlossen werden, daß die POA einen notwendigen Teil innerhalb eines neuronalen Substrates der "Verstärkung" darstellt, obwohl eine Reihe von korrelativen Vergleichsstudien für diese Annahme sprechen (z.B. Boyd und Celso, 1970; Boyd und Gardner, 1967; Esposito, Porrino, Seeger, Crane, Everist und Pert, 1984; Gallistel, Shizgal und Yeomans, 1981; Linseman und Olds, 1973; Muñoz, Keller und Huston, 1985; Nassif, Cardo, Libersat und Velley, 1985).

Ähnliche Einschränkungen müssen auch bezüglich der Rolle des PPN vorgenommen werden. Obwohl - sowohl mit der Radio-Frequenzläsion als auch durch die Injektion von N-Methyl-DL-Aspartat - relativ zirkumskripte Läsionen vorgenommen wurden, waren bei beiden Läsionen auch Teile des retro-rubralen Feldes (A8) mitbetroffen. Zusätzlich zu der vorgenommenen Interpretation kann daher spekuliert werden, ob die resultierende Einflußnahme auf kontralaterales LH-SS beispielsweise durch eine Störung des Neuromodulators Dopamin bedingt war. Im Gegensatz zur POA war die bisher vorliegende empirische Evidenz,

die für eine Beteiligung des PPN am LH-SS spricht, gering. Experimentelle Daten, die neben den anatomischen Befunden (siehe z.B. Crosby und Woodburne, 1951; Kita und Oomura, 1982; Moon Edley und Graybiel, 1983; Morell, Greenberger und Pfaff, 1981; Sugimoto und Hattatori, 1984) auf eine Beteiligung dieses Areals am LH-SS hinweisen, sind lediglich durch die Befunde der Eliminationsexperimente von Huston (Huston, Ornstein und Lehner, 1982; Huston, Grimm und Ornstein, 1984; Mueller, Huston und Pritzel, 1981; Pritzel, Huston und Buscher, 1983) sowie durch die Ergebnisse einiger Stimulationsexperimente (z.B. Crow, 1972; Huston, Grimm und Ornstein, 1984; Olds, 1956; Routtenberg und Malsbury, 1969, Simon, LeMoal und Cardo, 1975; Wolfle, Mayer, Carder und Liebeskind, 1971) gegeben. In den Experimenten 2 und 3 der hier vorgelegten Arbeit wurde der Effekt einer Läsion im Bereich des PPN in Zusammenhang mit LH-SS untersucht. Trotz der interpretatorischen Schwierigkeiten, die sich aus den Ergebnissen dieser Arbeiten ergeben, liegen hier erstmals Befunde vor, die direkt für eine Beteiligung des PPN am LH-SS sprechen.

[2] Aufgrund der gewählten experimentellen Methodik muß die Bewertung einer gezielten lateralisierten Einflußnahme auf LH-SS vorsichtig erfolgen. Unter I.5.2 ist bereits darauf hingewiesen worden, daß nach der Zerstörung eines Gebietes eine Verminderung des betrachteten Verhaltens verschiedene Ursachen haben kann (motorische oder sensorische Defizite oder Veränderungen im "Verstärkungsmechanismus"). Als eine reliable Methode zum Ausschluß allgemeiner motorischer Beeinträchtigungen nach neurochemischen oder neurochirurgischen Interventionen ist unter I.5.1.2 das interhemisphärische Kontrollverfahren (Huston und Ornstein, 1975; Ornstein und Huston, 1975) expliziert worden. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß zur eindeutigen Interpretation der Ergebnisse keine echte Vergleichs-

gruppe vorliegt. Bei einem lateralisierten Abfall von LH-SS nach einer Läsion im Bereich des PPN für die Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode läßt sich z.B. das Ausmaß der Lateralisierung dieses kontralateralen Defizits unter Verwendung des interhemisphärischen Kontrollverfahrens nur schwer abschätzen. Angenommen, es läge tatsächlich eine vollständige Lateralisierung vor in dem Sinne, daß LH-SS nur durch den kontralateral zur stimulierten Elektrode gelegenen PPN moduliert wird. In diesem Falle könnten z.B. decussierende Verbindungen zwischen beiden lateralen Hypothalami oder zwischen anderen Hirnstrukturen zusätzlich bei LH-SS involviert sein. Das Ausmaß einer Lateralisierung könnte dann unspezifisch durch die simultane Innervation von Strukturen der stimulierten und nicht-stimulierten Hemisphäre moduliert werden (siehe z.B. Porrino, Coons und MacGregor, 1983). Im Extremfall könnte eine Interpretation konstruiert werden, wonach gerade die ipsilaterale Verbindung zwischen dem lateralen Hypothalamus und dem PPN für ein kontralaterales Defizit verantwortlich wäre. Dies ist z.B. dann gegeben, wenn die Stimulation des lateralen Hypothalamus den ipsilateral gelegenen PPN innerviert, dieser wiederum den kontralateral gelegenen lateralen Hypothalamus erregt, woraufhin dieser über decussierende Fasern den stimulierten Hypothalamus hemmt. Für dieses Modell liegen in praxi bislang keine Befunde vor. Allerdings weisen diese Überlegungen darauf hin, daß die mit dem interhemisphärischen Kontrollverfahren gewonnenen Befunde über lateralisierte Beziehungen vorsichtig zu interpretieren sind, solange Transfereffekte, die über decussierende Fasern vermittelt sein könnten, experimentell nicht kontrolliert sind. Als Möglichkeiten zur Absicherung eines lateralisierten Effektes bieten sich z.B. die Durchtrennung der in Frage kommenden decussierenden Fasern oder das Einführen einer zweiten Experimentalgruppe an. Die erste Möglichkeit ist relativ schwierig zu realisieren, da erst überprüft

werden muß, welche decussierenden Fasern z.B. den lateralisierten Effekt einer unilateralen Läsion des PPN modulieren könnten. Als Alternativen wären hier sukzessive Transsektionen beider Hemisphären zu berücksichtigen. Die Realisierung der 2. oben aufgeführten Möglichkeit ist dann als echte Alternative anzusehen, wenn in vorausgegangenen Studien eine allgemeine motorische Beeinträchtigung durch die Intervention ausgeschlossen werden konnte.

[3] Der kritischste Punkt bei der Interpretation der hier gefundenen Ergebnisse betrifft die Operationalisierung des Konstruktes "Verstärkung" durch LH-SS. Nach den unter I.5.2 explizierten Ausführungen sind die Hypothesen der 3 hier dargestellten Experimente der Kategorie der qualitativen Fragestellungen zuzuordnen. In diesem Zusammenhang war die Frage interessant, inwieweit ein aus dem LH-SS extrahiertes Maß überhaupt eine Veränderung von "Verstärkung" mißt.

Bei der Diskussion der Validität von Raten-Intensitäts- oder Raten-Frequenzfunktionen wird häufig eine theoretische Trennung des operanten Verhaltens in eine Leistungs- und eine "Verstärkungs-" komponente vorgenommen (siehe z.B. Edmonds und Gallistel, 1974; 1977; Franklin, 1978; Gallistel, 1974; 1978; Liebman, 1983), um so z.B. trotz gleicher Verhaltensrate auf eine Veränderung in der "Verstärkungseffektivität" der experimentellen Variation schließen zu können. Diese Aufspaltung des operanten Verhaltens erscheint jedoch im Hinblick auf die von Skinner (1938) vorgenommene Definition von "Verstärkung" unplausibel. Die Definition besagt, wie unter I.3.5 dargestellt wurde, daß "Verstärkung" dann stattgefunden hat, wenn die Intensität der operanten Reaktion in einer vom Experimentator ad hoc festgelegten Dimension gesteigert wurde. Wählt man die operante Reaktion "Hebeldrücken" in der Dimension "Auftretenshäufigkeit von Hebeldrücken", so muß sich - entsprechend

der Skinner'schen Definition - "Verstärkung" auch in dieser Dimension zeigen. Andernfalls wäre die Konstruktvalidität verletzt. Das Problem besteht darin, daß der Experimentator nicht eindeutig feststellen kann, ob und in welchem Ausmaß eine Steigerung in der Verhaltensrate auch einer Steigerung im Ausmaß an erzielter Verstärkung entspricht. Dies liegt grundsätzlich daran, daß das Ausmaß an erzielter Verstärkung über ein Leistungsmaß der operanten Reaktion operationalisiert wurde. Eine Interpretaion von Ergebnissen, die mit einer Raten-Intensitäts- bzw. Raten-Frequenzfunktion gewonnen wurden ist somit nur dann sinnvoll, wenn eine Korrelation zwischen Rate und Intensität (bzw. Frequenz) besteht und die Richtung der Korrelation bekannt ist. Eine grundsätzliche Trennung der "Verstärkungs-" und Leistungskomponente ist nur dann möglich, wenn man "Verstärkung" nicht mehr auf die operante Reaktion bezieht. Neben der operanten Reaktion müßte dazu eine Variable betrachtet werden, die von dieser unabhängig ist, deren Modulation jedoch mit der kontingenten Applikation des experimentellen Reizes auf die operante Reaktion korreliert (siehe z.B. Ettenberg, 1980). Nimmt man z.B. an, daß LH-SS und Sexualverhalten unabhängig voneinander sind, so könnte man die "Verstärkungseffizienz" einer bestimmten Stimulationsintensität über die Paarungshäufigkeit einer sich stimulierenden Ratte mit einem gleichzeitig anwesenden Sexualpartner messen.

Selbst bei Vorliegen und Kenntnis einer Beziehung zwischen Verhaltensrate und Stimulationsintensität kann die Betrachtung von Raten-Intensitätsfunktionen unter verschiedenen Gesichtspunkten die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Das Problem jeder Raten-Intensitätsfunktion (bzw. Raten-Frequenzfunktion) besteht darin, daß der Wertebereich der Rate und der Intensität eng begrenzt ist. Am unteren Ende beider Wertebereiche liegt jeweils der Wert Null. Das hat zur Folge, daß

die Messung eines Interventionseffektes durch eine solche Funktion häufig nur verzerrt dargestellt werden kann, da z.B. eine Parallelverschiebung der Funktionswerte nicht möglich ist. Falls das operante Verhalten allein von der Stimulationsintensität abhängig ist, so ist bei einer Stimulationsintensität von Null die operante Verhaltenshäufigkeit immer gleich der Anzahl der spontan emittierten Reaktionen und zwar unabhängig davon, ob eine Intervention diese Abhängigkeit verändert hat oder nicht. Die Raten-Intensitäts- bzw. Raten-Frequenzfunktion beginnt somit immer im gleichen Punkt. Verändert die Intervention die Häufigkeit der spontan emittierten Reaktionen, so steht die betrachtete abhängige Variable nicht unter alleiniger Kontrolle der Stimulation. In diesem Falle ist eine Rückführung eines Interventionseffektes auf die alleinige Wirkung der Stimulation zweifelhaft.

Am oberen Ende ist der Wertebereich der Verhaltensrate durch die Leistungsfähigkeit des Versuchstieres, der der Intensität bzw. Frequenz nur durch die Leistungsfähigkeit der Apparatur begrenzt. Sind die Maxima der Verhaltensrate vor und nach einer Intervention unterschiedlich, so bedeutet dies wiederum, daß die Intervention nicht nur die Abhängigkeitsstruktur zwischen operanter Verhaltensrate und Stimulationsintensität sondern zusätzlich weitere Variablen verändert hat. Sind andererseits beide Maxima gleich und werden lediglich zu unterschiedlichen Stimulationsintensitäten erreicht, so trifft das Argument von Carey (1982) zu, wonach eine Raten-Intensitätsfunktion lediglich eine Abhängigkeit der Verhaltensrate von der Stimulationsintensität *per se* und nicht einen höheren "Verstärkungswert" der höheren Stromintensität mißt.

Hat die Intervention auf beide Grenzwertpunkte des Verhaltensmaßes den gleichen Effekt, d.h. ist der Betrag, um den die Intensität nach der Intervention zum Erreichen des Verhaltensmaximums geändert werden muß, identisch mit dem Betrag, um

den die Intensität beginnend bei Null angehoben werden muß, um eine - zur spontanen Emissionsrate - zusätzliche operante Reaktion zu bewirken, so sind die Raten-Intensitätsfunktionen vor und nach der Intervention anders geartet, die Abhängigkeitsstruktur jedoch nicht. Bei geeigneter Wahl der Stützstellen, die zur Aufstellung einer solchen Funktion führen, kann man dann derart gewonnene Ergebnisse sinnvoll interpretieren. Dabei muß darauf geachtet werden, daß sich die Interpretation der Ergebnisse lediglich auf die Bewertung der Veränderungen in den Stützstellen beschränkt. Sie kann somit nicht allgemein auf die Beziehung zwischen Rate und Intensität (bzw. Frequenz) ausgedehnt werden.

Die Problematik bei der Interpretation von Raten-Intensitätsfunktionen wird noch vertieft, wenn eine solche Funktion nicht auf einen definierten Bereich beschränkt bleibt. Im Hinblick auf die Hirn-Stimulationsmethodologie bedeutet eine Veränderung der Stimulationsintensität eine Veränderung im Ausmaß der betroffenen morphologischen Systeme (z.B. Neurone, Fasern, Neuromodulatoren). Der Effekt einer bestimmten Stimulation ist hier abhängig vom Ausmaß an erzielter räumlicher Summation. Beachtet man darüber hinaus, daß der Effekt z.B. einer neurochirurgischen oder neurochemischen Läsion - abgesehen von Reorganisationsprozessen - vergleichsweise konstant bleibt, so kann eine Veränderung im Verhaltensmaß auf folgendem Modell beruhen:

Angenommen, bei einer "niedrigen" Stimulationsintensität seien die Systeme A und B, bei einer höheren Stimulationsintensität zusätzlich die Systeme C, D und E betroffen. Beeinflußt nun die Intervention lediglich die Systeme A und B, so macht sich der Interventionseffekt bei beiden Stimulationsintensitäten - möglicherweise jedoch in unterschiedlichem Ausmaß - bemerkbar. Beeinflußt die Intervention lediglich die Systeme C und D,

so zeigt sich dieser Interventionseffekt nur bei Stimulation mit der "höheren" Reizintensität. Ein solches Modell wurde am Ende des Experimentes 2 diskutiert.

Die Tatsache, daß ein solches Modell existiert, würde generell gegen die Erhebung einer Raten-Intensitätsfunktion sprechen, es sei denn, es liegen bereits Daten für eine Änderung im Verhaltensmaß zu beiden Stimulationsintensitäten vor. Als Alternative zur Vermeidung solcher Probleme bietet sich die Erhebung einer Raten-Frequenz-Funktion an. Hierbei wird innerhalb einer festgelegten Stimulationsdauer bei konstanter Stimulationsintensität die Anzahl der Strompulse verändert (siehe z.B. Gallistel, 1974; 1978; Gallistel und Freyd, 1987; Gallistel, Shizgal und Yeomans, 1981; Rompré und Miliaressis, 1987; Shizgal, Kiss und Bielajew, 1982; Shizgal und Matthews, 1977; Yeomans, 1975; 1979; 1982; Yeomans und Linney, 1985; Yeomans, Matthews, Hawkins, Bellman und Doppelt, 1979; Yeomans, Pearce, Wen und Hawkins, 1984). Der Vorteil dieses Vorgehens besteht darin, daß der Effekt der Stimulation lediglich in einer zeitlichen Summation besteht. Es wird somit immer ein definierter Bereich an Hirngewebe stimuliert, wobei sich lediglich die Häufigkeit der Stimulation ändert. Als Ergebnis erhält man eine sogenannte "Trade-off" Funktion, die die Verhaltensrate zu einer gegebenen Puls-Frequenz angibt.

Von Nachteil ist auch bei diesem Verfahren, daß nie die gesamte Funktion, sondern lediglich das Verhalten an einigen Stützstellen betrachtet wird. Die oben genannten Autoren bezeichnen eine solche reduzierte Funktion als "broken-line"-Funktion. Als charakteristische Stützstellen werden bei konstanter Stimulationsintensität diejenigen Frequenzen analysiert, für die sich das Verhalten in der unteren bzw. oberen Asymptote befindet (siehe auch Campbell, Evans und Gallistel, 1985; Gallistel und Frey, 1987; Miliaressis, Rompré, LaViolette, Phillipe und Coulombe, 1986). Die Frequenz zu Beginn der unteren Asymptote

wird auch als "locus of rise" bezeichnet. Durch Logarithmierung der Frequenzen erhält man meist eine lineare Beziehung zwischen Verhaltensmaß und Frequenz, wobei die Differenz zwischen der Frequenz für die obere und untere Verhaltensasymptote die Steigung der durch eine solche Funktion definierten Gerade kennzeichnet, falls die entsprechenden Maxima immer an den gleichen Stellen lokalisiert sind. Diese Funktion wird vor und nach einer Intervention erhoben. Eine Verschiebung des "locus of rise", d.h. der sogenannte "lateral shift", wird dann im Sinne einer Veränderung im Ausmaß an erzielter Verstärkung, eine Veränderung der Steigung der durch die Funktion beschriebenen Gerade als Modulation eines Leistungsmaßes interpretiert. Problematisch bleibt auch bei diesem Vorgehen, daß eine Veränderung im Ausmaß an erzielter Verstärkung nur durch die Verschiebung des "Locus of rise" gemessen wird, d.h. nur durch eine Stützstelle der gesamten Funktion und nur am unteren Endpunkt der Verhaltensasymptote. Beachtet man, daß die "broken-line"-Funktionen für jedes Tier sowohl vor als auch nach der Läsion für eine Reihe von Intensitäten gemessen werden, so kann ein "lateral shift" der Funktion allein durch Transfereffekte vermittelt sein, die z.B. den Signalcharakter der Stimulation (siehe I.5.2.3) am "locus of rise" verändern, ohne daß die "Verstärkungseffektivität" der Stimulation selbst beeinflußt ist.

Eine zusätzliche Komplikation bei der Interpretation von Raten-Intensitätsfunktionen ergibt sich, wenn anstelle der eigentlichen Funktion eine daraus abgeleitete Beziehung betrachtet wird. Aufgrund des von Carey (1982; 1985) vorgeschlagenen Verfahrens wurde im Experiment 1 aus der eigentlichen Raten-Intensitätsfunktion eine lineare Regressionsbeziehung zwischen der Hebeldruckhäufigkeit und der Stimulationsintensität berechnet. Somit wurde die eigentlich vorliegende Raten-Intensitätsfunktion durch ein Polynom ersten Grades approximiert. Nimmt

man nun an, daß die Intervention die Steigung der durch diese Funktion beschriebenen Gerade nicht verändert, sondern lediglich eine Verschiebung der Geraden bewirkt, so umgeht man das Problem, daß die reinen Raten-Intensitätsfunktionen vor und nach der Läsion den gleichen Ursprung haben (s.o.). Der Interventionseffekt spiegelt sich in dann in der Differenz zwischen einem vorhergesagten Wert vor und nach der Intervention. Die Interpretationsfähigkeit derart gewonnener Daten hängt in diesem Falle in hohem Ausmaß von der Güte der Anpassung der "wahren" Funktion durch die Regressionsbeziehung und von dem tatsächlichen Vorliegen der gleichen Steigung für die durch das Polynom ersten Grades beschriebene Gerade ab. Im Gegensatz zur Betrachtung der "wahren" Raten-Intensitätsfunktion liegt somit eine zusätzliche Fehlerquelle vor. Ein wie oben beschriebenes Vorgehen scheint jedoch legitim, wenn die Ergebnisse eines neuen Experimentes mit bereits vorliegenden Daten verglichen werden sollen. Da das Experiment 1 inhaltlich an die Referenzarbeit von Muñoz, Keller und Huston (1985) angelehnt war, in der die Ergebnisse nur für solche Regressionsbeziehungen vorlagen, wurde auch hier das gleiche Verfahren gewählt. Im Experiment 2 wurden jedoch - aufgrund der oben beschriebenen Interpretationsschwierigkeiten - die reinen Selbstreizraten zu 3 Stützstellen einer Raten-Intensitätsfunktion ermittelt.

Unabhängig davon, ob eine Raten-Intensitäts- oder eine Raten-Frequenzfunktion betrachtet wird, bestehen bei der Interpretation derart gewonnener Ergebnisse gundlegende inhaltliche Schwierigkeiten, die bereits unter I.5.2.3 expliziert wurden. Ein Einwand, der dort gegen solche Verfahren vorgebracht wurde, besagte, daß bei der experimentellen Variation immer auch der Reiz verändert wird, der das operante Verhalten kontrolliert. Dieses Problem wird mit der Anwendung der im Experiment 3

gewählten Schwellenmethode umgangen. Allerdings ist die Interpretation der Ergebnisse, die mit diesem Verfahren gewonnen wurden, in verschiedener Hinsicht limitiert. Der erste kritische Punkt bezieht sich auf die Definition der PRP. Bei der in Experiment 3 gewählten Definition wurde dazu das größte der ersten 3 nach dem FR_{20}-Reiz auftretenden Zeitintervalle zwischen zwei aufeinanderfolgenden operanten Reaktionen herangezogen. Um als PRP klassifiziert zu werden, war an dieses Intervall die Bedingung geknüpft, daß es größer sein mußte als mindestens 16 vor der letzten FR_{20}-Stimulation gelegene IRI's, falls das vorangegangene größte Zeitintervall das 2. oder 3. Intervall nach dem vorletzten FR_{20}-Reiz gewesen war. Im Falle, daß das erste Intervall nach der vorletzten FR_{20} -Stimulation das größte unter den ersten 3 Intervallen gewesen war, mußte das größte der ersten 3 Intervalle nach dem letzten FR_{20}-Reiz größer sein als 17 der diesem FR_{20}-Reiz vorausgegangenen IRI's, um als PRP klassifiziert zu werden. Dieses Maß hat den Vorteil, daß eine Bestimmung der PRP nur anhand einer "größer als" Relation vorgenommen werden konnte, ohne daß die eigentliche Dauer der PRP bzw. der IRI's und somit die Reaktionsrate berücksichtigt wurde. Damit wurden Informationen, die in der zeitlichen Ausdehnung der PRP enthalten sein können, nicht berücksichtigt. So besteht z.B. die Möglichkeit, daß eine Intervention die Dauer der PRP's und der IRI's vergrößert. Erfolgt diese Vergrößerung proportional zur Größe des entsprechenden Zeitintervalls, so würde sich bei Betrachtung der Reaktionsrate ein Abfall, bei Betrachtung der PRP-Häufigkeit jedoch kein Unterschied ergeben. Die Analyse der Reaktionsrate würde in diesem Fall ein Ergebnis liefern, das nicht eindeutig zu interpretieren ist. Die Erhebung der PRP-Auftretenshäufigkeit würde einen solchen Effekt nicht aufdecken. Von Vorteil ist hier das von Huston und Mills (1971) vorgeschlagene Verfahren, wenn angenommen

werden kann, daß sich ein entsprechender Interventionseffekt dann in der PRP-Auftretenshäufigkeit bemerkbar macht, wenn diese mit der Stimulationsintensität eines zusätzlichen (CRF-) Reizes gekoppelt ist. In diesem Falle kann die CRF-Intensität in Abhängigkeit von einer gewählten PRP-Häufigkeit betrachtet werden. In einer definierten Abhängigkeitsstruktur kann so ein "Schwellenwert" der PRP-Häufigkeit und eine entsprechende CFR-Intensität als "Schwellenintensität" betrachtet werden. Eine Veränderung im Ausmaß an erzielter "Verstärkung" zeigt sich dann in einer Veränderung der Abhängigkeitsstruktur, d.h. in einer Verschiebung der Schwellenintensität bei Vorliegen der gleichen PRP-Häufigkeit vor und nach der Intervention.

Problematisch wird die Interpretation der Daten, wenn auch hier lediglich eine PRP-Häufigkeit betrachtet wird, da die Wahl der Stützstellen stets zufallsabhängig ist und sich in einer einzelnen nicht unbedingt ein Interventionseffekt zeigen muß. In Experiment 3 wurde versucht, dieses Problem durch die Ermittlung einer Schwellenintensität in einer auf- und absteigenden Darbietungsreihe für den CRF-Reiz zu umgehen. Dennoch wäre es von Vorteil, vor und nach einer Intervention die Schwellenintensitäten für eine Reihe von PRP-Häufigkeiten zu betrachten, um somit einen Interventionseffekt reliabler feststellen zu können. Sind bestimmte Schwellenintensitäten sensitiver gegenüber einem Interventionseffekt als andere, so kann dann gefolgert werden, daß die Intervention die entsprechenden Verstärkungsplankombinationen selektiv beeinflußt, d.h. es liegt keine allgemeine Beeinflussung des "Verstärkungsmechanismus" vor.

Ein großer Vorteil des von Huston und Mills (1971) vorgeschlagenen Verfahrens besteht darin, daß als FR_{20}-Reiz nicht unbedingt ein Hirnreiz verwendet werden muß. In der oben zitierten Arbeit wurden reliable Veränderungen in der PRP-Häu-

figkeit gefunden, wenn als FR-Reiz gesüßtes Wasser, als CRF-Reiz elektrische Hirnstimulation appliziert wurde. Untersuchungen, die darauf abzielen, die motivationale Grundlage einer Hirnreizverstärkung zu klären, könnten dieses Verfahren verwenden, um so agonistische oder antagonistische Beziehungen zwischen z.B. einer Futterverstärkung als FR-Reiz und elektrischer Hirnstimulation als CRF-Reiz zu evaluieren. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, anstelle der elektrischen Hirnstimulation als CRF-Reiz eine andere Kategorie von "Verstärkern" zu wählen. Hier treten im Animalbereich jedoch große Schwierigkeiten auf, da dieser Reiz in seiner Intensität variiert werden muß, um so eine Verteilung der PRP-Häufigkeiten in Abhängigkeit von der CRF-Intensität feststellen zu können. Als Alternative zur Hirnreizverstärkung bietet sich für den CRF-Reiz möglicherweise Wasserverstärkung an, bei der die Anzahl vom Experimentator zugelassener "licks" als Abstufungen des CRF-Reizes verwendet werden können (Huston, persönliche Mitteilung). Im Humanbereich bietet eine Variation des FR- und CRF-Reizes weniger Schwierigkeiten. Hier kann als FR-Reiz z.B. ein "relativ hoher" Geldbetrag, als CRF-Reiz ein "kleinerer" Geldbetrag oder eine bestimmte Anzahl von "Gewinnpunkten" verwendet werden.

Der Vorteil der hier verwendeten Schwellenmethode gegenüber Raten-Intensitäts- bzw. Raten-Frequenzfunktionen geht verloren, wenn das operante Verhalten nach der Intervention nicht mehr unter Kontrolle des FR-Reizes steht. Dieser muß vor und nach der Intervention in seiner Intensität konstant gehalten werden, um eine Vergleichbarkeit der vor und nach der Intervention gewonnenen Daten zu gewährleisten. So mußten z.B. die mit diesem Verfahren gewonnenen Ergebnisse zur Beeinflussung von LH-SS vor und nach einer N-Methyl-DL-Aspartat-Läsion im Bereich der POA von der hier vorgelegten Arbeit

ausgeschlossen werden, da nach der Läsion 5 von 10 Tieren kein operantes Verhalten mehr für die FR_{20}-Stimulation zeigten. Eine Erhöhung der FR-Intensität bewirkte bei diesen Tieren eine erneute Kontrolle des Verhaltens. Allerdings konnte - aus den oben genannten Gründen - keine Aussage über das Ausmaß an Veränderung dieser Kontrolle getroffen werden. Die Veränderung der FR-Intensität kann ein mit diesem Verfahren untersuchtes Schwellenkriterium in zwei Punkten verfälschen: Zum einen scheint die Dauer der PRP (neben den Verstärkungsplananforderungen) von der Intensität des FR-Reizes abzuhängen (Felton und Lyon, 1966; Ferster und Skinner, 1957; Huston und Mills, 1971). Eine Veränderung der FR-Intensität kann somit die Klassifikation von Zeitintervallen nach Gabe des FR-Reizes als PRP verfälschen. Zum anderen wird die Schwellenintensität des CRF-Reizes - nach Konvention - in Prozentwerten des FR-Reizes angegeben. Beträgt diese Schwellenintensität vor der Intervention z.B. 40% als Ergebnis einer FR-Intensität von 100µA und einer CRF-Intensität von 40µA, so würde sich nach der Intervention für eine Erhöhung der CRF-Intensität auf 60µA kein Effekt zeigen, wenn der FR-Reiz auf 150µA angehoben werden mußte. Dieses Problem ist nur dann vernachlässigbar, wenn eine Proportionalität zwischen FR-Intensität und CRF-Schwellenintensität für alle definierten Schwellen und für alle FR-Intensitäten existiert. Eine solche Annahme wurde bislang jedoch noch nicht untersucht.

Die Ergebnisse, die auf eine größere Beteiligung der Ursprungszellen der ipsilateral zum lateralen Hypothalamus gelegenen POA am LH-SS hinweisen, sind nach den bisherigen Ausführungen unter den Gesichtspunkten zu bewerten, daß 1. neben den Ursprungszellen der POA auch die Perikarya benachbarter Gebiete zerstört wurden, 2. zusätzlich zu den Perikarya principales möglicherweise auch durch das Läsionsgebiet hindurchziehende

Fasern verletzt wurden und 3. die Ergebnisse auf der Evaluation einer Raten-Intensitätsfunktion beruhen, die lediglich an zwei Stützstellen untersucht wurde.

Für die Ergebnisse aus Experiment 2 gelten ähnliche Einschränkungen. Bei der hier durchgeführten Radio-Frequenzläsion des PPN wurden wiederum benachbarte Gebiete, insbesondere das retro-rubrale Feld, betroffen. Ein bei der Evaluation einer Raten-Intensitätsfunktion aufgetretenes kontralaterales Defizit lag lediglich bei einer von 3 analysierten Stützstellen vor.

Im Experiment 3 wurde die Bedeutung der Ursprungszellen des PPN für LH-SS untersucht. Wiederum waren neben den Perikarya principales auch die Ursprungszellen von zum PPN benachbarter Gebiete mitbetroffen. Auch ließ sich eine zusätzliche Zerstörung von "fibers of passage" im Läsionsgebiet nicht ausschließen. Ein kontralaterales Defizit im LH-SS ergab sich hier zu einer von zwei Stützstellen einer nach dem Verfahren von Huston und Mills (1971) definierten "Verstärkungsschwelle".

Trotz dieser Einschränkungen in der Interpretation der hier vorgelegten Ergebnisse liegt die besondere Bedeutung dieser Befunde in der Aufdeckung lateralisierter Beeinträchtigungen im "Verstärkungsmechanismus" nach Interventionen im Hirn. Diese Ergebnisse sind in unter zwei Gesichtspunkten aufschlußreich: Zum einen stellen sie eine Möglichkeit dar, das/die morphologische(n) System(e), das/die dem "Mechanismus der Verstärkung" unterliegt(-liegen) "topographisch" näher zu charakterisieren. Zum anderen ergänzen sie auf der "funktionalen" Ebene die Befunde anderer Autoren (Bielajew, LaPointe, Kiss und Shizgal, 1982; Gratton und Wise, 1983; Miliaressis und Phillippe, 1983; Shizgal, Bielajew, Corbett, Skelton und Yeomans, 1980; Yadin und Gallistel, 1981; Yadin, Guarini und Gallistel, 1983; Yeomans, Kofman und MacFarlane, 1985; Yeomans, Pearce, Wen

und Hawkins, 1984), die über die Beziehung zwischen Hirn und "Verstärkung" Aufschluß geben. In Bezug auf die Unzulänglichkeiten des gewählten Paradigmas der elektrischen Hirnstimulation, angefangen von unspezifischen biologischen Beeinflussungen bis zur eingeschränkten Vergleichbarkeit mit anderen "Verstärkern", sollte nicht vergessen werden, daß "Verstärkung" selbst bei massiven biologischen Beeinträchtigungen auftreten kann und daß sich bei Verwendung von "konventionellen" Verstärkern kaum eine lateralisierte Beeinflussung des "Verstärkungsmechanismus" nachweisen ließe. In Bezug auf die eingeschränkte Validität der Verhaltensmaße muß berücksichtigt werden, daß keine anatomische Studie und kein biochemisches Essay eine Aussage über die Beziehung zwischen dem untersuchten System und Verhalten treffen kann, ohne auf eben solche Verhaltensmaße zurückzugreifen.

Adams, J.E. and Hosobuchi, Y., Technique and technical problems, ***Neurosurgery***, 1 (1977) 196-199.

Adams, J.E., Hosobuchi, Y. and Linchitz, R., The present status of implantable intracranial stimulations for pain, ***Clin. Neurosurg.***, 24 (1977) 347-361.

Andrew, R.J., Intracranial self-stimulation in the chick, ***Nature***, 213 (1967) 847-848.

Ángyán, L., Cardiovascular effects of septal, thalamic, hypothalamic and midbrain self-stimulation, ***Physiol. Behav.***, 20 (1978) 217- 226.

Ángyán, L., Interactions between intracranial electrical self-stimulation behaviour and cardiovascular response, ***J. Auton. Nerv. Syst.***, 4 (1981) 181-194.

Ángyán, L., Effects of electrical stimulation of the nucleus tractus solitarius on self-stimulation behavior, ***Brain Res.***, 292 (1984) 165-168.

Ángyán, L., Behavioural responses to electrical stimulation of the nucleus of the tractus solitarius of the cat, ***Brain Res.***, 344 (1985) 154-157.

Ángyán, L. and Rác, S., Blood pressure, heart rate and respiratory responses from hypothalamic self-stimulation in the cat, ***Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.***, 41 (1967) 337-340.

Annau, Z. and Weinstein, S.A., Hypothalamic self-stimulation: Interaction of hypoxia and stimulus intensity, ***Life Sci.***, 6 (1967) 1355-1360.

Arendt, T., Bigl, V., Arendt, A. and Tennstedt, A., Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease, ***Acta Neuropathol.***, 61 (1983) 101- 108.

Armstrong, D.A., Saper, C.B., Levy, A.I., Wainer, B.H. and Terry, R.D., Distribution of cholinergic neurons in the rat brain: demonstrated by the immunohistochemical localization of choline acethyltransferase, ***J. Comp. Neurol.***, 216 (1983) 53-68.

Aronow, S., The use of radio-frequency power in making lesions in the brain, ***J. Neurosurg.***, 17 (1960) 431-438.

Atrens, D.M., Reinforcement analysis of rat hypothalamus, ***Am. J. Physiol.***, 224 (1973) 62-65.

Atrens, D.M. and Becker, F.T., Assessing the aversiveness of intracranial stimulation, ***Psychopharmacologica***, 44 (1975) 159-163.

Atrens, D.M. and Becker, F.T., Cardiovascular responses and lateral hypothalamic self-stimulation: anatomical differentiation and functional significance, ***Brain Res.***, 129 (1977) 29-36.

Atrens, D.M., Becker, F.T. and Hunt, G.E., Apomorphine: selective inhibition of the aversive component of lateral hypothalamic self-stimulation, ***Psychopharmacology***, 71 (1980) 97-99.

Atrens, D.M., Cobbin, D.M. and Paxinos, G., Reward-aversion analysis of rat mesencephalon, ***Neurosci. Lett.***, 6 (1977) 197-201.

Atrens, D.M., Ljungberg, T. and Ungerstedt, U., Modulation of reward and aversion processes in the rat diencephalon by neuroleptics: differential effects of clozapine and haloperidol, ***Psychopharmacology***, 49 (1976) 97-100.

Atrens, D.M., von Vietinghoff-Riesch, F., Der-Karabetian, A. and Masliyah, E., Modulation of reward and aversion processes in the rat diencephalon by amphetamine, ***Am. J. Physiol.***, 226 (1974) 874-880.

Balagura, S. and Hoebel, B.G., Self-stimulation of the lateral hypothalamus modified by insulin and glucagon, ***Physiol. Behav.***, 2 (1967) 337-340.

Ball, G.G., Self-stimulation in the ventromedial hypothalamus, ***Science***, 178 (1972) 72-73.

Ball, G.G. and Adams, D.W., Intracranial stimulation as an avoidance or escape response, ***Psychonom. Sci.***, 3 (1965) 39-40.

Ball, G.G., Micco, D.J.,Jr. and Berntson, G.G., Cerebellar stimulation in the rat: complex stimulation-bound oral behaviors and self-stimulation, ***Physiol. Behav.***, 13 (1974) 123-127.

Bandler, R.J., Chi, C.C. and Flynn, J.P., Biting attack elicited by stimulation of the ventral midbrain tegmentum of cats, ***Science,*** 177 (1972) 364-366.

Barrett, R.J. and White, D.K., Reward system depression following chronic amphetamine: antagonism by haloperidol, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 13 (1980) 555-559.

Barry, F.E., Walter, M.S. and Gallistel, C.R., On the optimal pulse duration in electrical stimulation of the brain, ***Physiol. Behav.***, 12 (1974) 749-754.

Barry, J., Dubois, M.P. and Carette, B., Immunofluorescence study of the preoptico-infundibular LRF neurosecretory pathway in the normal, castrated or testosterone-treated male guinea pig, ***Endocrinology***, 95 (1974) 1416-1423.

Barry, J., Dubois, M.P. and Poulain, P., LRF producing dells of the mammalian hypothalamus. A fluorescent antibody study, ***Z. Zellforsch.***, 146 (1973) 351-366.

Beckstead, R.M., Domesick, V.B. and Nauta, W.J.H., Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat, ***Brain Res.***, 175 (1979) 191-217.

Belluzzi, J.D., Ritter, S., Wise, C.D. and Stein, L., Substantia nigra self-stimulation: dependence on noradrenergic reward pathways, ***Behav. Biol.***, 13 (1975) 103-111.

Belluzzi, J.D. and Stein, L., Enkephalin may mediate euphoria and drive-reduction reward, ***Nature***, 266 (1977) 556-558.

Ben-Ari,Y., Tremblay, E., Otterson, O.P. and Meldrum, B.S., The role of epileptic activity in hippocampal and 'remote' cerebral lesions produced by kainic acid, ***Brain Res.***, 191 (1980) 79-97.

Beninger, R.J., Bellisle, F. and Milner, P.M., Schedule control of behavior reinforced by electrical stimulation of the brain, ***Science***, 196 (1977) 547-549.

Berdichevsky, E., Riveros, N., Sánchez-Armáss, S. and Orrego, F., Kainate, N-Methylaspartate and other excitatory amino acids increase calcium influx into rat brain cortex cells in vitro, ***Neurosci. Lett.***, 36 (1983) 75-80.

Berk, M.L. and Finkelstein, J.A., Afferent projections to the preoptic area and hypothalamic regions in the rat brain, ***Neuroscience***, 6 (1981) 1601-1624. .

Berman, A.L., ***The Brain Stem of the Cat. A Cytoarchitectonic Atlas with Stereotaxic Coordinates***, Wisconsin Press, Madison University, 1968.

Berman, R.F. and Kesner, R.P., Electrical stimulation as a tool in memory research. In M.M. Patterson and R.P. Kesner, ***Methods in Physiological Psychology, Vol. III, Electrical Stimulation Research Techniques***, Academic Press, New York, 1981, pp. 173-203.

Bernstein, J.J., Johnson, P.F., Hench, L.L., Hunter, G. and Dawson, W.W., Cortical histopathology following stimulation with metallic carbon electrodes, ***Brain Behav. Evol.***, 14 (1977) 126-157.

Berntson, G.G. and Micco, D.J., Organization of brainstem behavioral systems, ***Brain Res. Bull.***, 1 (1976) 471-483.

Bielajew, C., LaPointe, M., Kiss, I. and Shizgal, P., Absolute and relative refractory periods of the substrates for lateral hypothalamic and ventral midbrain self-stimulation, ***Physiol. Behav.***, 28 (1982) 125-132.

Bielajew. C. and Shizgal, P., Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation, ***Brain Res.***, 237 (1982) 107-119.

Bignami, A., Our present knowledge of the pathology of the dementias. In D. Williams (Ed.), ***Modern Trends in Neurology***, (Ser. 6), Butterworth, London, 1975, pp. 1-16.

Bignami, A. and Dahl, D., The astroglial response to stabbing. Immunofluorescence studies with antibodies to astrocyte-specific protein (GFA) in mammalian and sammalian vertebrates, ***Neuropathol. Appl. Neurobiol.***, 2 (1976) 99-110.

Bishop, M.P., Elder, S.T. and Heath, R.G., Intracranial self-stimulation in man, ***Science***, 140 (1963) 394-396.

Blass, E.M. and Epstein, A.N., A lateral preoptic osmosensitive zone for thirst in the rat, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 76 (1971) 378-394.

Boast, C.A., Reid, S.A., Johnson, P. and Zornetzer, S.F., A caution to brain scientists: unsuspected hemorrhagic vascular damage resulting from mere electrode implantation, ***Brain Res.***, 103 (1976) 527-534.

Boast, C.A., Zornetzer, S.F. and Hamrick, M.R., Ferricions located in hippocampal subfields in the mouse: effects on behavior, ***Life Sci.***, 5 (1975) 11-16.

Boulant, J.A., Hypothalamic control of thermoregulation: neurophysiological basis. In J.P. Morgane and J. Panksepp (Eds.), ***Handbook of the Hypothalamus, Vol. 3, Behavioral Studies of the Hypothalamus***, Marcel Dekker, New York, 1980, pp. 1-82.

Bowen, D.M., Smith, C.B., White, P. and Davison, A.N., Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies, ***Brain***, 99 (1976) 459-496.

Bower, G.H. and Miller, N.E., Rewarding and punishing effects from stimulating the same place in the rat's brain, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 51 (1958) 669-674.

Boyd, E.S. and Celso, M.B., Effect of some brain lesions on septal intracranial self-stimulation in the rat, ***Am. J. Physiol.***, 219 (1970) 734-741.

Boyd, E.S. and Gardner, L.C., Positive and negative reinforcement from intracranial self-stimulation in Teleosts, ***Science***, 136 (1962) 648.

Boyd, E.S. and Gardner, L.C., Effect of some brain lesions on intracranial self-stimulation in the rat, ***Am. J. Physiol.***, 213 (1967) 1044-1052.

Bozarth, M.A., Neural basis of psychomotor stimulant and opiate reward: evidence suggesting the involvement of a common dopaminergic system, *Behav. Brain Res.*, 22 (1986) 107-116.

Brady, J.V., Temporal and emotional effects related to intracranial self-stimulation. In E.R. Ramsey and D.S. O'Doherty (Eds.), *Electrical Studies on the Unanesthetized Brain,* Hoeber, New York, 1960, pp 132-147.

Brady, J.V. and Conrad, D., Some effects of limbic system self-stimulation upon conditioned emotional behavior, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 53 (1960) 128-137.

Briese, E., Hyperthermia in self-stimulating rats, ***Acta Physiol. Lat. Am.***, 15 (1965) 357-361.

Briese, E. and Hernandez, L., Self-stimulation enhancement in diabetic rats, ***Acta Physiol. Lat. Am.***, 20 (1970) 24-29.

Briggs, T.L. and Kaelber, W.W., Efferent fiber connections of the dorsal and deep tegmental nuclei of Gudden. An experimental study in the cat, ***Brain Res.***, 29 (1971) 17-29.

Brodie, D.A., Moreno, O.M., Malis, J.L., and Boren, J.J., Rewarding properties of intracranial stimulation, ***Science***, 131 (1960) 929- 930.

Broekkamp, C.L.E, Phillips, A.G. and Cools, A.R., Facilitation of self-stimulation behavior following intracerebral microinjections of opioids into the ventral tegmental area, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 11 (1979) 289-295.

Broekkamp, C.L.E., Pijnenburg, A.J.J., Cools, A.R. and Van Rossum, J.M., The effect of microinjections of amphetamine into the neostriatum and the nucleus accumbens on self-stimulation behaviour, ***Psychopharmacologia***, 42 (1975) 179-183.

Broekkamp, C.L.E., Van Den Bogaard, J.H., Heijnen, H.J., Rops, R.H., Cools, A.R. and Van Rossum, J.M., The effect of microinjections of morphine and haloperidol into the neostriatum and the nucleus accumbens on self-stimulation behavior, ***Arch. Int. Pharmacodyn.***, 217 (1975) 110-117.

Broekkamp, C.L.E. and Van Rossum, J.M., Effects of apomorphine on self-stimulation behavior, ***Psychopharmacologia***, 34 (1974) 71-80.

Brown, J.O., The nuclear pattern of the non-tectal portions of the midbrain and isthmus in the dog and cat, ***J. Comp. Neurol.***, 78 (1943) 365-405.

Brown, S. and Trowill, J.A., Lever pressing performance for brain stimulation on F-I and V-I schedules in a single lever situation, ***Psychol. Rep.***, 26 (1970) 699-706.

Brudzynski, S.M. and Mogenson, G.J., Association of the mesencephalic locomotor region with locomotor activity induced by injections of amphetamine into the nucleus accumbens, ***Brain Res.***, 334 (1985) 77-84.

Brummer, S.B. and Turner, M.J., Electrical stimulation of the nervous system: the principle of safe charge injection with noble metal electrodes, Bioelectrochem. ***Bioenergetics***, 2 (1975) 13-25.

Bruner, A., Self-stimulation in the rabbit: an anatomical map of stimulation effects, ***J. Comp. Neurol.***, 131 (1967) 615-629.

Brust-Carmona, H., Portes, J.L. and Mascher, I., Instrumental and inhibitory cobnditioning in cats I. Effects of neodecortication, ***Bol. estud. med. Biol.*** (Mexico), 27 (1971) 1-8.

Bureš, J., Burešová, O. and Huston, J.P., ***Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior***, 2nd Edition, Elsevier, Amsterdam, 1983.

Burns, B.D. and Salmoiraghi, G.C., Repetitive firings of respiratory neurones during their burst activity, ***J. Neurophysiol.***, 23 (1960) 27-46.

Bursten, B. and Delgado, J.M.R., Positive reinforcement induced by intracranial stimulation in the monkey, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 51 (1958) 6-10.

Caggiula, A. R. and Hoebel, B.G., "Copulation-reward site" in the posterior hypothalamus, ***Science***, 153 (1966) 1284-1285.

Cajál, Ramón y, ***Degeneration and Regeneration of the Nervous System***, Oxford University Press, London, 1928.

Calaresu, F.R. and Mogenson, G.J., Cardiovascular responses to electrical stimulation of the septum in the rat, ***Am. J. Physiol.***, 233 (1972) 777-782.

Campbell, H.J., The effect of steroid hormones on self-stimulation, central and peripheral, ***Steroidologia***, 1 (1970) 8-24.

Campbell, K.A., Evans, G. and Gallistel, C.R., A microcomputer-based method for physiologically interpretable measurement of the rewarding efficiacy of brain stimulation, ***Physiol. Psychol.***, 35 (1985) 395-403.

Candy, J.M., Perry, R.H., Perry, E.K., Irving, D., Blessed, G., Fairbairn, A.F. and Tomlinson, B.E., Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's disease, ***J. Neurol. Sci.***, 59 (1983) 277-289.

Cantor, M.B., Beninger, R.J., Bellisle, F. and Milner, P.M., Brain stimulation reinforcement: implications of an electrode artifact, ***Science***, 204 (1979) 1235-1236.

Cantor, M.B. and Lolordo, V.M., Rats prefer signaled reinforcing brain stimulation to unsignaled ESB, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 71 (1970) 183-191.

Cantor, M.B. and Lolordo, V.M., Reward value of brain stimulation is inversely related to uncertainty about its onset, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 79 (1972) 259-270.

Carey, R.J., Facilitation of responding for rewarding brain stimulation by a high dose of amphetamine when hyperthermia is prevented, ***Psychopharmacology***, 61 (1979) 267-271.

Carey, R.J., Effect of unilateral 6-OHDA lesions of the substantia nigra on lateral hypothalamic self-stimulation. In B.G. Hoebel and D. Novin (Eds.), ***The Neural Basis of Feeding and Reward***, Haer Institute, Brunswick, ME, 1982, pp. 299-303.

Carey, R.J., Lateralized decrease in self-stimulation induced by haloperidol in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions, ***Behav. Brain Res.***, 18 (1985) 215-222.

Carey, R.J., Goodall, E.B. and Lorens, S.A., Differential effects of amphetamine and food deprivation on self-stimulation of the lateral hypothalamus and medial frontal cortex, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 88 (1975) 224-230.

Carey, R.J., Goodall, E.B. and Procopio, G.F., Differential effects of d-amphetamine on fixed ratio 30 performance maintained by food versus brain stimulation reinforcement, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 2 (1974) 193-198.

Carlisle, H.J. and Snyder, E., The interaction of hypothalamic self-stimulation and temperature regulation, ***Experientia***, 26 (1970) 1092-1093.

Carlson, R.H. and Lydic, R., The effects of ethanol upon threshold and response rate for self-stimulation, ***Psychopharmacology***, 50 (1976) 61-64.

Carpenter, M.B., Interconnections between the corpus striatum and brain stem nuclei. In J. S. McKenzie, R.E. Kemm and L.N. Wilcock (Eds.), ***The Basal Ganglia***, Plenum Press, New York, 1984, pp. 1-68.

Carpenter, M.B., Carleton, S.C., Keller, J.T. and Conte, P., Connections of the subthalamic nucleus in the monkey, ***Brain Res.***, 224 (1981) 1-29.

Carter, D.A. and Phillips, A.G., Intracranial self-stimulation at sites in the dorsal medulla oblongata, ***Brain Res.***, 94 (1974) 155-160.

Cassens, G., Actor, C., Kling, M. and Schildkraut, J.J., Amphetamine withdrawal: effects on threshold of intracranial reinforcement, ***Psychopharmacology***, 73 (1981) 318-322.

Cassens, G., Shaw, C., Dudding, K.E. and Mills, A.W., On-line brain stimulation: measurement of threshold of reinforcement, ***Behav. Res. Meth. Instrum.***, 2 (1975) 145-150.

Castaldi, L., Studi sulla struttura e sullo sviluppo del mesencefalo. Ricerche in Cavia Cobaya I, ***Arch. Ital. Anat. Embriol.***,20 (1923) 23-225.

Cazala, P., Self-stimulation behavior can be elicited from various 'aversive' brain structures, ***Behav. Brain Res.***, 22 (1986) 163-171.

Cazala, P., Bendani, T. and Zielinski, A., Self-stimulation of an 'aversive' brain structure: the mesencaphalic central gray area, ***Brain Res.***, 327 (1985) 53-60.

Chi, C.C. and Flynn, J.P., Neuroanatomic projections related to biting attack elicited from hypothalamus in cats, ***Brain Res.***, 35 (1971) 49-66.

Clarke, S. and Trowill, J.A., Sniffing and motivated behavior in the rat, ***Physiol. Behav.***, 6 (1971) 49-52.

Clavier, R.M. and Fibiger, H.C., On the role of ascending catecholaminergic projections in intracranial self-stimulation of the substantia nigra, ***Brain Res.***, 131 (1977) 271-286.

Clavier, R.M. and Gerfen, C.R., Self-stimulation of the sulcal prefrontal cortex in the rat: direct evidence for ascending dopaminergic mediation, ***Neurosci. Lett.***, 12 (1979) 183-187.

Clavier, R.M. and Gerfen, C.R., Intracranial self-stimulation in the thalamus of the rat, ***Brain Res. Bull.***, 8 (1982) 353-358.

Coleman, W.R. and Berger, L.H., Utility scaling of intracranial reinforcement duration, ***Physiol. Behav.***, 21 (1978) 485-490.

Coles, S.K., Iles, J.F. and Nicolopoulos-Stournaras, S., A mesencephalic locomotor centre in the rat, ***J. Physiol.***, 339 (1983) 14P.

Colle, L.M. and Wise, R.A., Opposite effects of unilateral forebrain ablations on ipsilateral and contralateral hypothalamic self-stimulation, ***Brain Res.***, in press.

Collias, J.C. and Manuelidis, E.E., Histopathological changes produced by implanted electrodes in cat brains. Comparison with histopathological changes in human and experimental puncture wounds, ***J. Neurosurg.***, 14 (1957) 302-328.

Collier, T.J., Kurtzman, S. and Routtenberg, A., Intracranial self-stimulation derived from entorhinal cortex, ***Brain Res.***, 137 (1977) 188-196.

Colpaert, F.C., Niemegeers, C.J.E. and Janssen, P.J., Haloperidol blocks the discriminativ stimulus properties of lateral hypothalamic stimulation, ***Eur. J. Pharmac.***, 42 (1977) 93-97.

Conrad, L.C.A. and Pfaff, D.W., Efferents from the medial basal forebrain bundle and hypothalamus in the rat, I. An autoradiographic study of the medial preoptic area, ***J. Comp. Neurol.***, 169 (1976) 185-220.

Conrad, L.C.A. and Pfaff, D.W., Autoradiographic tracing of the nucleus accumbens efferents in the rat, ***Brain Res.***, 113 (1976c) 589-596.

Cooper, R.M. and Taylor, L.M., Thalamic reticular system and central gray: self-stimulation, ***Science***, 156 (1967) 102-103.

Corbett, D. and Wise, R.A., Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: a moveable electrode mapping study, ***Brain Res.***, 177 (1979) 423-436.

Corbett, D. and Wise, R.A., Intracranial self-stimulation in relation to ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study, ***Brain Res.***, 185 (1980) 1-16.

Coyle, J.T., Bird, S.J., Evans, R.H., Gulley, R.L., Nadler, J.V., Nicklas, W.J. and Olney, J.W., Excitatory amino acid neurotoxins: selectivity, specifity, and mechanism of action, ***Neurosci. Res. Program Bull.***, 19 (1981) 335-427.

Coyle, J.T., Price, D.L. and DeLong, M.R., Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation, ***Science***, 219 (1983) 1184-1190.

Coyle, J.T. and Schwarcz, R., The use of excitatory amino acids as selective neurotoxins. In A. Björklund and T. Hokfelt (Eds.), ***Handbook of Chemical Anatomy, Vol. 1, Methods in Chemical Neuroanatomy***, Elsevier, Amsterdam, 1983, pp. 508-527.

Cragg, B.G., The connections of the habenula in the rabbit, ***Exp. Neurol.***, 3 (1961) 388-409.

Crespi, L., Quantitative variation of incentive and performance in the white rat, ***Am. J. Psychol.***, 158 (1942) 467-517.

Crosby, E.C. and Woodburne, R.T., The mammalian midbrain and isthmus region, II. The fiber connections, C. The hypothalamo-tegmental pathways, ***J. Comp. Neurol.***, 94 (1951) 1-32.

Crow, H.J. and Cooper, R., Stimulation, polarization and coagulation using intracerebral implanted electrodes during the investigation and treatment of psychiatric and other disorders, ***Med. Prog. Technol.***, 1 (1972) 92-102.

Crow, T.J., A map of the rat mesencephalon for electrical self-stimulation, ***Brain Res.***, 36 (1972) 265-273.

Crow, T.J., Spear, P.J. and Arbuthnott, G.W., Intracranial self-stimulation with electrodes in the region of the locus coeruleus, ***Brain Res.***, 36 (1972) 275-287.

Cruz, M.C., Jeanomond, D., Meier, K. and van der Loos, H., A silver and gold technique for axons and axon-bundels in formalin-fixed central and peripheral nervous tissue, ***J. Neurosci. Methods***, 10 (1984) 1-8.

Culbertson, J.L., Kling, J.W. and Berkley, M.A., Extinction responding following ICS and food reinforcement, ***Psychonomic Sci.***, 5 (1966) 127-128.

Curtis, D.R. and Watkins, J.C., The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids, ***J. Neurochem.***, 6 (1960) 117-141.

Curtis, D.R., Lodge, D. and McLennan, H., The excitation and depression of spinal neurones by ibotenic acid, ***J. Physiol.***, 291 (1979) 19-28.

Dahlstrom, A. and Fuxe, K., Evidence for the existence of monoamines containing neurons in the central nervous systems, ***Acta Physiol. Scand.*** (Suppl.), 62 (1964) 1-80.

Davies, J., Evans, R.H., Francis, A.A. and Watkins, J.C., Excitatory amino acid receptors and synaptic excitation in the mammalian central nervous system, ***J. Physiol.*** (Paris), 75 (1979) 641-654.

Davies, P. and Maloney, A.J.F., Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease, ***Lancet***, 2 (1976) 1403.

Day, T.A., Blessing, W. and Willoughby, J.O., Noradrenergic and dopaminergic projections to the medial preoptic area of the rat. A combined horseradish peroxidase/catecholamine fluorescence study, ***Brain Res.***, 193 (1980) 543-548.

DeGroot, J., The rat forebrain in stereotaxic coordinates, ***Verh. K. Acad. Geneeskd. Belg.***, Afdeling Natuurkunde, Reeks 2, 52 (1959) 1-40.

Delgado, J.M.R., Electrodes for extracellular recording and stimulation. In N.L. Nastuk (Ed.), ***Physical techniques in biological resaerch*** (Vol. 5, Pt. A.), Academic Press, New York, 1964, pp 88-143.

Delgado, J.M.R., Hamlin, H. and Chapman, W.P., Technique of intracranial electrode implacement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients, ***Conf. Neurol.***, 12 (1952) 315-319.

Del Pozo, F. and Delgado, J.M.R., Hybrid stimulator for chronic experiments, ***IEEE Trans. Biomed. Eng.***, BME-25 (1978) 92-94.

Dembinska, M., Hyperthermia in self-stimulating dogs, ***J. Physiol.*** (Paris), 66 (1973) 163-170.

DeSisto, M.J. and Huston, J.P., Aggression and reward from stimulating common sites of the posterior lateral hypothalamus of rat, ***Communs. Behav. Biol.***, A6 (1971) 295-306.

Deutsch, J.A., ***The structural basis of behavior***, Univ. Chicago Press, Chicago, 1960.

Deutsch, J.A., Learning and electrical self-stimulation of the brain, ***J. Theor. Biol.***, 4 (1963)193-214.

Deutsch, J.A. and Deutsch, D., ***Physiological Psychology***, Dorsey, Homewood, 2nd edition 1973.

Deutsch, J.A. and Howard, C.I., Some tests of a theory of intracranial self-stimulation, ***Psychol. Rev.***, 70 (1963) 444-460.

De Vito, J.L., Anderson, M.E. and Walsh, K.E., A horseradishperoxidase study of afferent connections of the globus pallidus in Macaca mulatta, ***Exp. Brain Res.***, 38 (1980) 65-73.

Devor, M.G., Wise, R.A., Milgram, N.W. and Hoebel, B.G., Physiological control of hypothalamic elicted feeding and drinking, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 73 (1970) 226-232.

De Witte, P. and Bruyer, R., Self-stimulation behavior: methods evaluating intracranial reward and their relations with motivational states, ***Physiol. Psychol.***, 8 (1980) 386-394.

DiCara, L.V., Weaver, L. and Wolf, G., Comparison of DC and RF for lesioning white and gray matter, ***Physiol. Behav.***, 12 (1974) 1087-1090.

Divac, I., Magnocellular nuclei of the basal forebrain project to neocortex, brain stem and olfactory bulb. Review of some functional correlates, ***Brain Res.***, 93 (1975) 385-398.

Dorsa, D.M. and Van Ree, J.M., Modulation of substantia nigra self-stimulation by neuropeptides related to neurohypophyseal hormones, ***Brain Res.***, 172 (1979) 367-371.

Dorsa, D.M., Van Ree, J.M., and DeWied, D., Effects of [des-tyr ^{1}]-γ endorphin and α-endorphin on substantia nigra self-stimulation, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 10 (1979) 899-905.

Doty, R.W., Electrical stimulation of the brain in behavioral context, ***Ann. Rev. Psychol.***, 20 (1969) 289-320.

Doty, R.W. and Bartlett, J.R., Stimulation of the brain via metal lic electrodes. In M.M. Patterson and R.P. Kesner (Eds.), ***Electrical Stimulation Research Techniques***, Academic Press, New York, 1981, pp. 71-103.

Dubois, B., Mayo, W., Agid, Y., LeMoal, M. and Simon, H., Profound disturbances of spontaneous and learned behaviors following lesions of the nucleus basalis magnocellularis in the rat, ***Brain Res.***, 338 (1985) 249-258.

DuBois-Reymond, E., ***Untersuchungen über thierische Elektricität*** (2 Vols.), Berlin, Reimer, 1848-1849.

Dunnett, S.B., Whishaw, I.Q., Jones, G.H. and Bunch, S.T., Behavioural, biochemical and histochemical effects of different neurotoxic amino acids injected into nucleus basalis magnocellularis of rats, ***Neuroscience,*** 20 (1987 653-669.

Dymont, A.M., Characteristics of the metal-tissue interface of stimulation electrodes, ***IEEE Trans. Biomed. Eng.***, BME-23 (1976) 274-280.

Edmonds, D.E. and Gallistel, C.R., Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat, III. Effect of performance variables on the reward summation function, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 87 (1974) 876-883.

Edmonds, D.E. and Gallistel, C.R., Reward versus performance in self-stimulation: electrode-specific effects of α-methyl-p-tyrosine on reward in the rat, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 91 (1977) 962- 974.

Edmonds, D.E., Stellar, J.R. and Gallistel, C.R., Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat, II. Temporal summation in the reward system, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 87 (1974) 860- 869.

Edwards, M., Wishik, J. and Sinnamon, H.M., Catecholaminergic and cholinergic agents and duration regulation of ICSS in the rat, ***Pharmacol. Biochem. Behav.,*** 10 (1979) 937-940.

Edwards, S.B. and DeOlmos, J.S., Autoradiographc studies of the projections of the midbrain reticular formation: ascending projections of nucleus cuneiformis, ***J. Comp. Neurol.***, 165 (1976) 417-432.

Elder, S.T., Montgomery, N.P. and Rye, M.M., Effects of food deprivation and metamphetamine on fixed-ratio schedules of intracranial self-stimulation, ***Psychol. Rep.***, 16 (1965) 1225-1233.

Elder, S.T. and Work, M.S., Self-determined stimulus trains of ICSS delivered to preoptic and forebrain regions as a function of biphasic rectangular pulse frequency, ***Psychol. Rep.***, 17 (1965) 803-806.

Endröczi, E., Hartmann, G. and Lissák, K., Mesodiencephalic activatory and inhibitory mechanisms, their relations with conditioning, self-stimulation behaviour and control of the pituitary-adrenocortical function, ***Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.***, 31 (1967) 115-126.

Engberg, I., Flatman, J.A., Lambert, J.D.C. and Lindsay, A., An analysis of bioelectric phenomena evoked by microiontophoretically applied excitotoxic amino-acids in the feline spinal cord. In K. Fuxe, P. Roberts and R. Schwarcz (Eds.), ***Excitotoxins,*** Mac Millan Press, London, 1983, pp 170-183.

Esposito, R.U. and Kornetsky, C., Opioids and rewarding brain stimulation, ***Neurosci. Biobehav. Rev.***, 2 (1978) 115-122.

Esposito, R.U., Perry, W. and Kornetsky, C., Effects of d-amphetamine and naloxone on brain stimulation reward, ***Psychopharmacology***, 69 (1980) 187-191.

Esposito, R.U., Porrino, L.J., Seeger, T.F., Crane, A.M., Everist, H.D. and Pert, A., Changes in local cerebral glucose utilization during rewarding brain stimulation, ***Proc. Natl. Acad. Sci.*** USA, 81 (1984) 635-639.

Ettenberg, A , Conditioned taste preference and response rate as measures of brain-stimulation reward: a comparison, ***Physiol. Behav.***, 24 (1980) 755-758.

Ettenberg, A., Cinsavich, S.A. and White, N., Performance effects with repeated-response measures during pimozide-produced dopamine receptor blockade, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 11 (1979) 557-561.

Ettenberg, A. and Milner, P.M., Effects of dopamine supersensitivity on lateral hypothalamic self-stimulation in rats, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 7 (1977) 507-514.

Eugster, C.H., Chemie der Wirkstoffe aus dem Fliegenpilz, ***Fortschr. Chem. Org. Naturst.***, 27 (1969) 261-321.

Eugster, C.H. and Takemoto, T., Zur Nomenklatur der neuen Verbindungen aus Amanita-Arten, ***Helv. Chim. Acta***, 50 (1967) 126-127.

Felton, M. and Lyon, D.O., The post-reinforcement pause, ***J. Exp. Anal. Behav.***, 9 (1966) 131-134.

Ferssiwi, A., Cardo, B. and Velley, L., Electrical self-stimulation in the parabrachial area is greatly depressed after ibotenic acid lesion of the lateral hypothalamus, ***Behav. Brain Res.***, in press.

Ferster, C.B. and Skinner, B.F., ***Schedules of Reinforcement***, Appleton-Century-Crofts, New York, 1957.

Fibiger, H.C., Drugs and reinforcement mechanisms: a critical review of the catecholamine theory, ***Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.***, 18 (1978) 37-56.

Fibger, H.C. and Phillips, A.G., Increased intracranial self-stimulation in rats after long-term administration of desipramine, ***Science***, 214 (1981) 683-685.

Fibiger, H.C., Carter, D.A. and Phillips, A.G., Decreased intracranial self-stimulation after neuroleptics or 6-hydroxydopamine: evidence for mediation by motor deficits rather than by reduced reward, ***Psychopharmacology***, 47 (1976) 21-27.

Fibiger, H.C., Murray, C.L. and Phillips, A.G., Lesions of the nucleus basalis magnocellularis impair long-term memory in rats, ***Soc. Neurosci. Abstr.*** Vol. 9, part 1, (1983) 332.

Fibiger, H.C., Phillips, A.G. and Zis, A.P., Deficits in instrumental responding after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro-neostriatal dopaminergic projection, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 2 (1974) 87-96.

Fischer, G., Sayre, G.P. and Bickford, R.G., Histologic changes in the cat's brain after introduction of metallic and plastic coated wire used in electroencephalography, ***Mayo Clin. Proc.***, 32 (1957) 14- 22.

Fleming, A.S., Miceli, M. and Moretto, D., Lesions of the medial preoptic area prevent the facilitation of maternal behavior produced by amygdala lesions, ***Physiol. Behav.***, 31 (1983) 503-510.

Flicker, C., Dean, R.L., Watkins, D.L., Fisher, S.K. and Bartus, R.T., Behavioral and neurochemical effects following neurotoxic lesions of a major cholinergic input to the cerebral cortex in the rat, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 18 (1983) 973-981.

Fouriezos, G., Hansson, P. and Wise, R.A., Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 92 (1978) 661-671.

Fouriezos, G. and Wise, R.A., Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits, ***Brain Res.***, 103 (1976) 377-380.

Frank, R.A., King, T.C., Preshaw, R.L. and Stutz, R.M., The role of brain stimulation priming effects in self-deprivation, ***Behav. neural Biol.***, 40 (1984) 186-194.

Frank, R.A. and Stutz, R.M., Self-deprivation: a review, ***Psychol. Bull.***, 96 (1984) 384-893.

Franklin, K.B.J., Catecholamines and self-stimulation: reward and performance effects dissociated, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 9 (1978) 813-820.

Franklin, K.B.J. and Robertson, A., 5HT blockade and the stimulant effects of d- and l-amphetamine: no interaction in self-stimulation of prefrontal cortex, hypothalamus, or dorsal tegmentum. Unexpected lethality in hippocampal sites, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 13 (1980) 365-370.

Franklin, K.B.J. and Robertson, A., Effects and interactions of naloxone and amphetamine on self-stimulation of the prefrontal cortex and dorsal tegmentum, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 16 (1982) 433-436.

Friedman, E., Lerer, B. and Kuster, J., Loss of cholinergic neurons in the rat neocortex produces deficits in passive avoidance learning, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 19 (1983) 309-312.

Fritsch, G., Hitzig, E., Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns, ***Arch. Anat. Physiol.***, 37 (1870) 300-332.

Fuxe, K., Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system, IV. The distribution of monoamine terminals in the central nervous system, ***Acta Physiol. Scand.*** (Suppl. 247), 64 (1965) 37-85.

Gallistel, C.R., Self-stimulation: the neurophysiology of reward and motivation. In J.A. Deutsch (Ed.), ***The Physiological Basis of Memory,*** Academic Press, New York, 1973, pp. 175-267.

Gallistel, C.R., Note on temporal summation in the reward system, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 87 (1974) 870-875.

Gallistel, C.R., Self-stimulation in the rat: quantitative characteristics of the reward pathway, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 92 (1978) 977-998.

Gallistel, C.R., Subcortical stimulation for motivation and reinforcement. In M.M. Patterson and R.P. Kesner (Eds.), ***Electrical Stimulation Research Techniques***, Academic Press, New York, 1981, pp 141-171.

Gallistel, C.R., The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation, ***Behav. Brain Res.***, 20 (1986) 313-321.

Gallistel, C.R. and Beagley, G., Specifity of brain stimulation reward in the rat, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 76 (1971) 199-205.

Gallistel, C.R. and Freyd, G., Quantitative Determination of the effect of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 26 (1987) 731-741.

Gallistel, C.R., Shizgal, P. and Yeomans, J.S., A portrait of the substrate for self-stimulation, ***Psychol. Rev.***, 88 (1981) 228-273.

Galvani, L., De viribus electricitatis i motu musculari. ***Commentarius***, ***Proc. Acad. Bologna***, 7 (1791) 363-418.

Garcia-Rill, E., Connections of the mesencephalic locomotor region (MLR), III. Intracellular recordings, ***Brain Res. Bull.***, 10 (1983) 73-81.

Garcia-Rill, E., The basal ganglia and the locomotor regions, ***Brain Res. Rev.***, 11 (1986) 47-63.

Garcia-Rill, E. and Skinner, R.D., The mesencephalic locomotor region I. Descending cholinergic projections to the medial tegmental field, ***Anat. Rec.***, 211 (1985) 65 A.

Garcia-Rill, E., Skinner, R.D., Conrad, C., Mosley, D. and Campbell, C., Projections of the mesencephalic locomotor region in the rat, ***Brain Res. Bull.***, 17 (1986) 33-40.

Garcia-Rill, E., Skinner, R.D. and Gilmore, S.A., Pallidal projections to the mesencephalic locomotor region (MLR) in the cat, ***Am. J. Anat.***, 161 (1981) 311-321.

Garcia-Rill, E., Skinner, R.D., Gilmore, S.A. and Owings, R., Connections of the mesencephalic locomotor region (MLR), II. Afferents and efferents, ***Brain Res. Bull.***, 10 (1983) 63-71.

Garcia-Rill, E., Skinner, R.D., Jackson, M.B. and Smith, M.M., Connections of the mesenceaphlic locomotor region (MLR), I. Afferents from the substantia nigra, ***Brain Res. Bull.***, 10 (1983) 57-62.

Garey, L.J., und Hornung, J.P., The use of ibotenic acid lesions for light and electron microscopic study of the anterograde degeneration in the visual pathway of the cat, ***Neurosci. Lett.***, 19 (1980) 117-123.

Gengerelli, J.A., Priddy, R.D. and Averill, J.R., Studies in the neurophysiology of learning, VII. Bar pressing rate for cranial self-stimulation as related to frequency of rectangular pulses when Q is held constant, ***J. Psychol.***, 56 (1963) 455-472.

Gerhardt, S. and Liebman, J.M., Self-regulation of ICSS duration: effects of anxiogenic substances, benzodiazepine antagonists and antidepressants, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 22 (1985) 71-76.

Gerhardt, S., Prowse, J. and Liebman, J.M., Anxiolytic drugs selectively increase preferred duration of rewarding brain stimulation in a shuttle-box test, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 16 (1982) 795- 799.

Gerken, G.M. and Judy, M.M., Electrode polarization and the detection of electrical stimulation of the brain, ***Physiol. Behav.***, 18 (1977) 825-832.

Gibson, W.E., Reid, L.D., Sakai, M. and Porter, P.B., Intracranial reinforcement compared with sugar-water reinforcement, ***Science***, 148 (1965) 1357-1359.

Gillilan, L.A., The nuclear pattern of the non-tectal portions of the midbrain and isthmus in rodents, ***J. Comp. Neurol.***, 78 (1943) 213-251.

Glickman, S.E. and Schiff, B.B., A biological theory of reinforcement, ***Psychol. Rev.***, 74 (1967) 81-109.

Goddard, G.V., McIntyre, D.C. and Leech, C.K., A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation, ***Exp. Neurol.***, 25 (1969) 295-330.

Goodall, E.B., and Carey, R.J., Effects of *d*- versus *l*-amphetamine, food deprivation, and current intensity on self-stimulation of the lateral hypothalamus, subatantia nigra, and medial frontal cortex of the rat, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 89 (1975) 1029-1045.

Grastyan, E., Szabó, I., Molnar, P. and Kolta, P., Rebound, reinforcement and self-stimulation, ***Communs. Behav. Biol.***, 22 (1968) 235-266.

Gratton, A. and Wise, R.A., Brain stimulation reward in the lateral hypothalamic medial forebrain bundle: mapping of boundaries and homogeneity, ***Brain Res.***, 274 (1983) 25-30.

Greatbatch, W., Piersma, B., Shannon, F.D. and Calhoon, S.W., Polarization phenomena relating to physiological electrodes, ***Ann. NY Acad. Sci.***, 167 (1969) 722-744.

Griffiths, R.R. and Thompson, T., The post-reinforcement pause: a misnomer, ***Psychol. Rec.***, 23 (1973) 229-235.

Grillner, S. and Shik, M.L., On the descending control of the lumbosacral spinal cord from the "mesencephalic locomotor strip", ***Acta Physiol. Scand.***, 87 (1973) 320-333.

Guillery, R.W., Degeneration in the hypothalamic connections of the albino rat, ***J. Anat.***, 91 (1957) 91-115.

Gurdjian, E.S., The diencephalon of the albino rat. Studies on the brain of the rat II, ***J. Comp. Neurol.***, 43 (1927) 1-114.

Hall, R.D., Bloom, F.E. and Olds, J., Neuronal and neurochemical substrates of reinforcement, ***Neurosci. Res. Prog. Bull.***, 15 (1977) 141-314.

Hartman von Monakov, E., Akert, K. and Künzle, H., Projections of precentral and premotor cortex to the red nucleus and other midbrain areas in *Macaca fascicularis*, ***Exp. Brain Res.***, 34 (1979) 91-105.

Hastings, M.H., Winn, P. and Dunnett, S.B., Neurotoxic amino acid lesions of the lateral hypothalamus: a parametric comparison of the effects of ibotenate, N-methyl-DL-aspartate and quisqualate in the rat, ***Brain Res.***, 360 (1985) 248-256.

Hawkins, R.D. and Pliskoff, S.S., Brain-stimulation intensity, rate of self-stimulation, and reinforcement strength: An analysis through chaining, ***J. Exp. Anal. Behav.***, 7 (1964) 285-288.

Heath, R.G., Electrical self-stimulation of the brain in man, ***Am. J. Psychiatry***, 120 (1963) 571-577.

Hedreen, J.C., Separate demonstration of dopaminergic and non-dopaminergic projections of substantia nigra in the rat, ***Anat. Rec.***, 169 (1971) 338 A.

Herberg, L.J., Determinants of extinction in electrical self-stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 56 (1963) 696-690.

Herberg, L.J., Stephens, D.N. and Franklin, K.B.J., Catecholamines and self-stimulation: evidence suggesting a reinforcing role for noradrenaline and a motivating role for dopamine, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 4 (1976) 575-582.

Herkenham, M. and Nauta, W.J.H., Efferent connections of the habenular nuclei in the rat, ***J. Comp. Neurol.***, 187 (1979) 19-48.

Hernandez, L. and Briese, E., Insulin inhibition of hypothalamic self-stimulation, ***Acta Physiol. Lat. Am.***, 21 (1971) 57-63.

Hernandez-Péon, R. and Chavez-Ibarra, Sleep induced by electrical or chemical stimulation of the forebrain, ***Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*** (Suppl.), 24 (1963) 188-198.

Herrling, P.L., Two types of excitatory amino acid responses in the cat caudate nucleus. In K. Fuxe, P. Roberts and R. Schwarcz (Eds.), ***Excitotoxins***, MacMillan Press, London, 1983, pp. 33-42.

Hess, W.R. and Brugger, M., Das subkortikale Zentrum der affektiven Abwehrreaktion, ***Helv. Physiol. Pharmacol.***, Acta 1, (1943) 35-52.

Hodos, W , Motivational properties of long durations of rewarding brain stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 59 (1965) 219-224.

Hoebel, B.G., Feeding and self-stimulation., ***Ann. N.Y. Acad. Sci.***, 157 (1969) 758-778.

Hoebel, B.G., Hypothalamic self-stimulation and stimulation escape in relation to feeding and mating, ***Fed. Proc.***, 38 (1979) 2454-2462.

Hoebel, B.G. and Teitelbaum, P., Hypothalamic control of feeding and self-stimulation, ***Science***, 135 (1962) 375-377.

Holm, S., A simple sequentially rejective multiple test procedure, ***Scand. J. Statist.***, 6 (1979) 65-70.

Horrel, R.I., A behavioral estimate of the neurophysiological strength-duration curve, ***Behav. Biol.***, 13 (1975) 511-517.

Hosobuchi, Y., Adams, J.E. and Linchitz, R., Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone, ***Science***, 197 (1977) 183-186.

Hosoya, Y. and Matsushita, M., Brainstem projections from the lateral hypothalamic area in the rat, as studied with autoradiography, ***Neurosci. Lett.***, 24 (1981) 111-116.

Huang, Y.H. and Routtenberg, A., Lateral hypothalamic self-stimulation pathways in Rattus Norvegicus, ***Physiol. Behav.***, 7 (1971) 419- 432.

Hurt, G.A., Hanaway, J. and Netsky, M.G., Stereotaxic atlas of the mesencephalon in the albino rat, ***Confin. Neurol.***, 33 (1971) 93-115.

Huston, J.P., Reinforcement reduction: a method for training ratio behavior, ***Science***, 159 (1968) 444.

Huston, J.P., Effect of glucose on threshold of intracranial reinforcement, ***Psychopharmacologia***, 19 (1971) 105-113.

Huston, J.P., Learning in the thalamic rat. In T. L. Frigyesi (Ed.), ***Subcortical Mechanisms and Sensorimotor Activities***, Huber, Bern, 1975, pp. 217-227

Huston, J.P., Physiologische und motivationale Aspekte der Verstärkung. In H. Zeier (Ed.), ***Die Psychologie des 20ten Jahrhunderts***. Vol. 4: Pawlow und die Folgen, Kindler, Zürich, 1977, pp. 429-475.

Huston, J.P., Methoden der physiologischen Psychologie. In R.A. Stamm und H. Zeier (Eds.), ***Die Psychologie des 20ten Jahrhunderts***, Vol. 6, Lorenz und die Folgen, Kindler, Zürich, 1978, pp. 577-606.

Huston, J.P., Searching for the neural mechanism of reinforcement (of "stamping in"). In B.G. Hoebel and D. Novin (Eds.), ***The Neural Basis of Feeding and Reward***, Haer Institute, Brunswick, ME, 1982, pp. 75-83.

Huston, J.P. and Borbély, A.A., Operant conditioning in forebrain ablated rats by use of rewarding hypothalamic stimulation, ***Brain Res.***, 50 (1973) 467-472.

Huston, J.P. and Borbély, A.A., The thalamic rat: general behavior, operant learning with rewarding hypothalamic stimulation, and effects of amphetamine, ***Physiol. Behav.***, 12 (1974) 433-448.

Huston, J.P., Grimm, C. and Ornstein, K., Self-stimulation in the brain stem after ipsilateral precollicular decerebration, ***Exp. Neurol.***, 83 (1984) 568-576.

Huston, J.P., Joosten, M. and Tomaz, C., Reversal learning of an avoidance response in detelencephalated rats, ***Exp. Neurol.***, 91 (1986) 147-153.

Huston, J.P., Kiefer, S., Buscher, W. and Muñoz, C., Lateralized functional relationship between the preoptic area and lateral hypothalamic reinforcement, ***Brain Res.***, in press.

Huston, J.P. and Mills, A.W., Threshold of reinforcing brain stimulation, ***Communs. Behav. Biol.***, 5 (1971) 331-340.

Huston, J.P., Mills, A.W. and Huston, R., Strength-duration function of hypothalamic self-stimulation, ***Behav. Biol.***, 7 (1972) 383-390.

Huston, J.P., and Ornstein, K., Effects of transecting the lateral border of the hypothalamus on self-stimulation, ***Neurosci. Lett.***, 1 (1975) 291-296.

Huston, J.P. and Ornstein, K., Hypothalamic self-stimulation after nigral 6-OHDA lesions or knife cuts lateral to the hypothalamus. In A. Wauquier and E.T. Rolls (Eds.), ***Brain-stimulation Reward***, Elsevier, Amsterdam, 1976, pp. 51-53.

Huston, J.P., Ornstein, K. and Lehner, R., The diencephalic peninsula: self-stimulation after unilateral precollicular transection and removal of the telencephalon, ***Brain Res.***, 245 (1982) 187-191.

Huston, J.P. and Tomaz, C., Subtelencephalic locale of reinforcement and learning: looking for the minimal necessary structures, ***Behav. Brain Res.***, 22 (1986) 153-161.

Hutchins, B. and Weber, J.T., A rapid myelin stain for frozen sections: modification of the Heidenhain procedure, ***J. Neurosci. Meth.***, 7 (1983) 289-294.

Ichimaru, Y., Moriyama, M. and Gomita, Y., Effects of antianxiety and antipsychotic drugs on DRL responding for brain stimulation, ***Life Sci.***, 32 (1983) 437-448.

Iggo, A., The physiological interpretation of electrical stimulation of the nervous system, ***Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*** (Suppl.), 34 (1978) 335-341.

Ikegami, S., Nishioka, S and Kawamura, H., Operant discriminative conditioning of vertical eye movements in the midpontine pretrigeminal cat, ***Brain Res.***, 124 (1977) 99-108.

Imamoto, K. and Leblond, C.P., Presence of labeled monocytes, macrophages, and microglia in a stab wound of the brain following an injection of bone marrow cells labeled with 3H-uridine into rats, ***J. Comp. Neurol.***, 174 (1977) 255-280.

Irvin, F.R. and Kenney, G.J., Electrical stimulation of the brain. In R.D. Myers (Ed.), ***Methods in Psychobiology***, Vol. 1, Academic Press, New York, 1971.

Isaacson, R.L., Brain stimulation effects related to those of lesions. In M.M. Patterson and R.P. Kesner (Eds.), ***Electrical Stimulation Research Techniques***, Academic Press, New York, 1981, pp 205-220.

Jackler, F., Steiner, S.S., Bodnar, R.J., Ackermann, R.F., Nelson, W.T. and Ellman, S.J., Morphine and intracranial self-stimulation in the hypothalamus and dorsal brainstem: differential effects of dose, time and site, ***Int. J. Neurosci.***, 9 (1979) 21-25.

Jackson, A. and Crossman, A.R., Subthalamic projection to nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat, ***Neurosci. Lett.***, 22 (1981) 17-22.

Jacobowitz, D.M. and Palkovits, Topographic atlas of catecholamine and acethylcholinesterase-containing neurons in the rat brain, I. Forebrain, (telencephalon, diencephalon), ***J. Comp. Neurol.***, 157 (1974) 13-28.

Jacobson, C.D., Terkel, J., Gorski, R.A. and Sawyer C.H., Effects of small medial preoptic area lesions on maternal behavior: retrieving and nest building in the rat, ***Brain Res.***, 194 (1980) 471-478.

Jenkins, O.F., Atrens, D.M. and Jackson, D.M., Self-stimulation of the nucleus accumbens and some comparisons with hypothalamic self-stimulation, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 18 (1983) 585-591.

Johnston, G.A.R., Curtis, D.R., DeGroat, W.C. and Duggan, A.W., Central actions of ibotenic acid and muscimol, ***Biochem. Pharmacol.***, 17 (1968) 2488-2489.

Johnston, M.V., McKinney, M. and Coyle, J.T., Evidence for a cholinergic projection to neocortex from neurons in basal forebrain, ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA***, 76 (1979) 5392-5396.

Jones, D.L. and Mogenson, G.J., Nucleus accumbens to globus pallidus GABA projection: electrophysiological and iontophoretic investigations, ***Brain Res.***, 188 (1980), 93-105.

Jones, E.G., Burton, H., Saper, C.B. and Swanson, L.W., Midbrain, diencephalic and cortical relationships of the basal nucleus of Meynert and associated structures in primates, ***J. Comp. Neurol.***, 167 (1976) 385-420.

Justesen, D.R., Sharp, J.C. and Porter, P.B., Self-stimulation of the caudate nucleus by instrumentally naive cats, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 56 (1963) 371-374.

Kafetzopoulos, E., Holzhäuer, M.-S. and Huston, J.P., Substance P injected into the region of the nucleus basalis magnocellularis facilitates performance of an inhibitory avoidance task, ***Psychopharmacology***, 90 (1986) 281-283.

Katz, R.J. and Baldrighi, G., Serotonergic mediation of reward within the medial raphé nucleus: some persistent problems in interpretation, ***Int. J. Neurosci.***, 9 (1979) 145-148.

Katz, R.J., Roth, K.A. and Schmaltz, K., Tail-pinch facilitation on self-stimulation in the rat - dependence upon dopamine and independence of opiates, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 12 (1980) 389-391.

Katz, R.J. and Steiner, M., Tail pinch vs. cervical probing; opposite effects upon intracrainal reinforcement in female rats, ***Physiol. Psychol.***, 8 (1980) 395-397.

Keene, J.J. and Keene, N.M., Intracranial self-stimulation and escape by EEG-derived instrumental responses in cerveau isole rats, ***Physiol. Psychol.***, 5 (1977) 181-188.

Keesey, R.E., The relation between pulse frequency, intensity and duration and the rate of responding for intracranial stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 55 (1962) 671-678.

Keesey, R.E., Duration of stimulation and the reward properties of hypothalamic stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 58 (1964) 201-207.

Keesey, R.E. and Goldstein, M.D., Use of progressive fixed ratio procedures in the assessment of intracranial reinforcement, ***J. Exp. Anal. Behav.***, 11 (1968) 293-301.

Kesey, R.E. und Powley, T.L., Enhanced lateral hypothalamic reward sensitivity following septal lesions in the rat, ***Physiol. Behav.***, 3 (1968) 557-562.

Kelley, A.E. and Domesick, V.B., The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde and retrograde - horseradish peroxidase study, ***Neuroscience***, 7 (1982) 2321-2335.

Kelley, A.E., Domesick, V.B. and Nauta, W.J.H., The amygdalostriatal projection in the rat - an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods, ***Neuroscience***, 7 (1982) 615-630.

Kelsey, J.E., Belluzzi, J.D. and Stein, L., Does naloxone suppress self-stimulation by decreasing reward or by increasing aversion? ***Brain Res.***, 307 (1984) 55-59.

Kievit, J. and Kuypers, H.G.J.M., Basal forebrain and hypothalamic connections to frontal and parietal cortex in the rhesus monkey, ***Science***, 187 (1975) 660-662.

Kita, H. and Oomura Y., An HRP study of the afferent connections to rat lateral hypothalamic region, ***Brain Res. Bull.***, 8 (1982) 63-71.

Kling, J.W. and Berkley, M.A., Electrical brain stimulation and food reinforcement in discrimination and generalization situations, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 65 (1968) 507-511.

Kling, J.W. and Matsumiya, Y., Relative reinforcement values of food and intracranial stimulation, ***Science***, 135 (1963) 668-670.

Köhler, C. and Schwarcz, R., Comparison of ibotenate and kainate neurotoxicity in the rat brain: a histological study, ***Neuroscience***, 8 (1983) 819-835.

König, J.F.R. and Klippel, R.A., ***The Rat Brain. A Stereotaxic Atlas of the Forebrain and Lower Parts of the Brainstem***, Williams & Williams, Baltimore, 1963.

Koob, G.F., Incentive shifts in intracranial self-stimulation produeced by different series of stimulus intensity presentations, ***Physiol. Behav.***, 18 (1977) 131-135.

Kornetsky, C. and Esposito, R.U., Euphorigenic drugs: effects on the reward pathways of the brain, ***Federation Proc.***, 38 (1979) 2473- 2476.

Kornetsky, C. and Esposito, R.U., Reward and detection thresholds for brain stimulation: dissociative effects of cocaine, ***Brain Res.***, 209 (1981) 496-500.

Kornetsky, C., Esposito, R.U., McLean, S. and Jacobson, J.O., Intracranial self-stimulation thresholds, ***Arch. Gen. Psychiatry***, 36 (1979) 289-292.

Krauth, J., Nonparametric analysis of response curves, ***J. Neurosci. Meth.***, 2 (1980) 239-252.

Krauth, J., The interpretation of significance tests for independent and dependent samples, ***J. Neurosci. Meth.***, 9 (1983) 269-281.

Krettec, J.E. and Price, J.L., Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat, ***J. Comp. Neurol.***, 178 (1978) 225-254.

Kuffler, S.W., Vaughn, k. and Williams, E.M., Small-nerve junctional potentials. The distribution of small motor nerves to frog skeletal muscle, and the membrane characteristics of the fibers they innervate, ***J. Physiol.***, 121 (1953) 289-317.

Kuhlenbeck, H., The human diencephalon. A summary of development, structure, function and pathology, ***Confin. Neurol.*** 14 (1954) 1-230.

Kuypers, H.G.J.M. and Lawrence, D.G., Cortical projections to the red nucleus and the brainstem in the rhesus monkey, ***Brain Res.***, 4 (1967) 151-185.

Lam, F.C. and Longnecker, M.T., A modified Wilcoxon rank sum test for paired data, ***Biometrika***, 70 (1983) 510-513.

Lehmann, J., Nagy, J.I., Atmadja, S. and Fibiger, H.C., The nucleus basalis magnocellularis: the origin of a cholinergic projection to the neocortex of the rat, ***Neuroscience***, 5 (1980) 1161-1174.

Leith, N.J. and Barrett, R.J., Self-stimulation and amphetamine: Tolerance to *d* and *l* isomeres and cross tolerance to cocaine and methylphenidate, ***Psychopharmacology***, 74 (1981) 23-28.

Lenzer, I.I., Differences between behavior reinforced by electrical stimulation of the brain and conventionally reinforced behavior: an associative analysis, ***Psychol. Bull.***, 2 (1972) 103-118.

Levitt, R.A., Baltzer, J.H., Evers, T.M., Stilwell, D.J. and Furby, J.E., Morphine and shuttle-box self-stimulation in the rat: a model for euphoria, ***Psychopharmacology***, 54 (1977) 307-311.

Liebman, J.M,, Discriminating between reward and performance: a critical review of intracranial self-stimulation methodology, ***Neurosci. Biobehav. Rev.***, 7 (1983) 45-72.

Liebman, J.M., Anxiety, anxiolytics and brain stimulation reinforcement, ***Neurosci. Biobehav. Rev.***, 9 (1985) 75-86.

Liebman, J.M. and Butcher, L.L., Effects on self-stimulation behavior of drugs influencing dopaminergic neurotransmission mechanisms, ***Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.***, 277 (1973) 305-318.

Liebman, J.M. and Butcher, L.L., Comparative involvement of dopamine and noradrenaline in rate-free self-stimulation in substantia nigra, lateral hypothalamus, and mesencephalic central gray, ***Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmaçol.***, 284 (1974) 167-194.

Liebman, J.M., Hall, N. and Prowse, J., Effects of various catecholamine receptor antagonists, muscle relaxation and physical hindrance on shuttle-box self-stimulation, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 16 (1982) 785-790.

Liebman, J.M. and Prowse, J., Selective attenuation of intracranial self-stimulation by baclofen, ***Brain Res. Bull.***, 5 (1980), 559-563.

Liebman, J.M. and Segal, D.S., Differential effects of morphine and *d*-amphetamine on self-stimulation from closely adjacent regions in the rat midbrain, ***Brain Res.***, 136 (1977) 103-117.

Lilly, J.C., Injury and excitation by electrical currents, Part A. In D. Sheer (Ed.), ***Electrical Stimulation of the Brain***, University of Texas Press, Austin, 1961, pp. 622-634.

Lilly, J.C., Austin, G.M. and Chambers, W.W., Threshold movements produced by excitation of cerebral cortex and efferent fibers with some parametric regions of rectangular current pulses (cats and monkeys), ***J. Neurophysiol.***, 15 (1952) 319-342.

Lilly, J.C. and Miller, A.M., Operant conditioning of the bottle-nose dolphin with electrical stimulation of the brain, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 55 (1962) 73-79.

Lindvall, O., Björklund, A. and Divac, I., Organization of the catecholamine neurons projecting to the frontal cortex in the rat, ***Brain Res.***, 142 (1978) 1-24.

Linseman, M.A. and Olds, J., Activity changes in rat hypothalamus, preoptic area and striatum associated with Pavlovian conditioning, ***J. Neurophysiol.***, 36 (1973) 1038-1050.

Lipp, H.-P., Differential hypothalamic self-stimulation behavior in Roman high-avoidance and low-avoidance rats, ***Brain Res. Bull.***, 4 (1979) 553-559.

Ljungdahl, A., Hökfeld, T. and Nilsson, G., Distribution of substance P-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat I. Cell bodies and nerve terminals, ***Neuroscience***, 3 (1978) 861-943.

LoConte, G., Bartolini, L., Casamenti, F., Marconcini-Pepeu, I. and Pepeu, G., Lesions of cholinergic forebrain nuclei: changes in avoidance behavior and scopolamine actions, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 17 (1982) 933-937.

Lörcher, H.V., Borbély, A.A., Waser, P.G. and Huston, J.P., Hypothalamic self-stimulation during light anesthesia in the rat, ***Experientia***, 30 (1974) 253-254.

Loucks, R.B., The experimental delimination of neural structures essential for learning: the attempt to condition striped muscle responses with faradization of the sigmoid gyri, ***J. Psychol.***, 1 (1935) 5-44.

Loucks, R.B., Weinberg, H. and Smith, M., the erosion of electrodes by small currents, ***Electroencephal. Clin. Neurophysiol.***, 11 (1959) 823-826.

Lund, U., Estimation of muscimol and ibotenic acid in Amanita muscaria using high performance liquid chromatography, ***Arch. Pharm. Chem. Sci.***, 7 (1979) 115-118.

MacDonald, F.H. and Nistri, A., A comparison of the action of glutamate, ibotenate and other related amino acids on feline spinal interneurons, ***J. Physiol.***, 275 (1978) 449-465.

MacDonald, R.L. and Cohen, D.H., Heart rate and blood pressure responses to electrical stimulation of the central nervous system in the pigeon (Columbus livia), ***J. Comp. Neurol.***, 150 (1973) 109- 136.

MacIntyre, W.J., Bidder, T.G. and Rowland, V., The production of brain lesions with electric currents, In ***Proceedings of the First National Biophysics Conference***, Columbus, Ohio, Yale University Press, New Haven, CT, 1957, pp. 211-220.

Malmo, R.B., Slowing of heart rate after septal self-stimulation in rats, ***Science***, 133 (1961) 1128-1130.

Malmo, R.B., Heart reactions and locus of stimulation within the septal area of the rat, ***Science***, 144 (1964) 1029-1030.

Malmo, R.B., Classical and instrumental conditioning with septal stimulation as reinforcement, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 60 (1965) 1-8.

Malmo, R.B. and Mundl, W.J., Osmosensitive neurons in the rat's preoptic area: medial lateral comparison, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 88 (1975) 161-175.

Malmo, R.B. and Mundl, W.J., Cardiovascular and respiratory responses to electrical stimulation of the midbrain in the rat, ***Intern. J. Psychophysiol.***, 1 (1983) 75-81.

Malsbury, C.W., Pfaff, D.W. and Malsbury, A.M., Suppression of sexual receptivity in the female hamster: neuroanatomical projections from preoptic and anterior hypothalamic electrode sites, ***Brain Res.***, 181 (1980) 267-284.

Marcus, R. and Kornetsky, C., Negative and positive intracranial reinforcement thresholds: effects of morphine, ***Psychopharmacologia***, 38 (1974) 1-13.

Markowska, A., Bakke, H.K., Walther, B. and Ursin, H., Comparison of electrolytic and ibotenic acid lesions in the lateral hypothalamus, ***Brain Res.***, 328 (1985) 313-323.

Marseillan, R.F., A solid state sine-wave stimulator, ***Physiol. Behav.***, 19 (1977) 339-340.

Matthews, G., Neural substrate for brain stimulation reward in the rat: cathodal and anodal strength-duration properties, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 91 (1977) 858-874.

Mayer, D.J., Wolfle, T.L., Akil, H., Carder, B. and Liebeskind, J.C., Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat, ***Science***, 174 (1971) 1351-1354.

Mayer, M. and Westbrook, G.L., The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system, ***Prog. Neurobiol.***, 28 (1987) 197-276.

Mayo, W., Dubois, B., Ploska, A., Javoy-Agid, F., Agid, Y., Le Moal, M. and Simon, H., Cortical cholinergic projections from the basal forebrain of the rat, with special reference to the prefron tal cortex innervation, ***Neurosci. Lett.***, 47 (1984) 149-154.

McHugh, P.R., Black, W.C. and Mason, J.W., Some hormonal responses to electrical self-stimulation in the Macaca mulatta, ***Am. J. Physiol.***, 210 (1966) 109-113.

McIntire, R.W. and Wright, J.E., Parameters related to response rate for septal and medial forebrain bundle stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 59 (1965) 131-134.

Meehl, P.E., On the circularity of the law of effect, ***Psychol. Bull.*** 47 (1950) 52-75.

Meibach, R.C. and Siegel, A., Efferent connections of the septal area in the rat: an analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods, ***Brain Res.***, 119 (1977) 1-20.

Mesulam, M.-M. and Mufson, E.J., Neural inputs into the nucleus basalis of the substantia innominata (Ch4) in the rhesus monkey, ***Brain***, 107 (1984) 253-274.

Mesulam, M.-M., Mufson, E.J., Wainer, B.H. and Levey, A.I., Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature, ***Neuroscience***, 4 (1983) 1185-1201.

Meyers, W.J., Valenstein, E.S. and Lacey, J.I., Heart rate changes after reinforcing brain stimulation in rats, ***Science***, 140 (1963) 1233-1235.

Mihailovic, L. and Delgado, J.M.R., Electrical stimulation of the monkey brain with various frequencies and pulse durations, ***J. Neurophysiol.***, 19 (1956) 21-36.

Miliaressis, E., Serotonergic basis of reward in median raphé of the rat, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 7 (1977) 177-180.

Miliaressis, E., Bouchard, A. and Jacobowitz, D.M., Strong positive reward in median raphe : specific inhibition by parachlorophenylalanine, ***Brain Res.***, 98 (1975) 194-201.

Miliaressis, E. and Phillippe, L., A dual moveable stimulating electrode and its application to the behavioral version of the collision test, ***Brain Res. Bull.***, 10 (1983) 573-577.

Miliaressis, E., Rompré, P.-P., LaViolette, P., Phillipe, L. and Coulombe, D., The curve-shift paradigm in self-stimulation, ***Physiol. Behav.***, 37 (1986) 85-91.

Miller, N.E., Objective techniques for studying motivational effects of drugs on animals. In S. Garattini and V. Ghetti (Eds.), ***Psychotropic drugs***, Elsevier, Amsterdam, 1957, pp 83-103.

Miller, N.E., Motivational effects of brain stimulation and drugs, ***Fedn. Proc.***, 19 (1960) 846-854.

Millhouse, O.E., A Golgi study of the descending medial forebrain bundle, ***Brain Res.***, 15 (1969) 341-363.

Minderhoud, J.M., Observations on the supraoptic decussations in the albino rat, ***J. Comp. Neurol.***, 129 (1967) 297-312.

Mitchell, M.J., Wright, A.K. and Arbuthnott, G.W., The role of dopamine in pontine intracranial self-stimulation: A reexamination of the problem, ***Neurosci. Lett.***, 26 (1981) 169-175.

Miyamoto, M., Shintani, M., Nagaoka, A. and Nagakawa, Y., Lesioning of the rat basal forebrain leads to memory impairments in passive and active avoidance tasks, ***Brain Res.***, 328 (1985) 97-104.

Mizuno, N., Clemente, C.D. and Sauerland, E.K., Fiber projections from rostral basal forebrain structures in the cat, ***Exp. Neurol.***, 25 (1969) 220-237.

Mogenson, G.J., Effects of sodium pentobarbital on brain self-stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 58 (1964) 461-462.

Mogenson, G.J., Water deprivation and excessive water intake during self-stimulation, ***Exp. Neurol.***, 25 (1969) 220-237.

Mogenson, G.J. and Nielsen, M.A., Evidence that an accumbens to subpallidal GABAergic projection contributes to locomotor activity, ***Brain Res. Bull.***, 11 (1983) 309-314.

Mogenson, G.J. and Stevenson, J.A.F., Drinking and self-stimulation with electrical stimulation of the lateral hypothalamus, ***Physiol. Behav.***, 1 (1966) 251-254.

Mogenson, G.J., Swanson, L.W. and Wu, M., Neural projections from nucleus accumbens to globus pallidus, substantia innominata, and lateral preoptic-lateral hypothalamic area: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat, ***J. Neurosci.***, 3 (1983) 189-202.

Mogenson, G.J., Swanson, L.W. and Wu, M., Evidence that projections from substantia innominata to zona incerta and mesencephalic locomotor region contribute to locomotor activity, ***Brain Res.***, 334 (1985) 65-76.

Mogenson, G.J. and Yim, C.Y., Electrophysiological and neuropharmacological-behavioral studies of the nucleus accumbens: implications for its role as a limbic-motor interface. In R.B. Chronister and J.F. DeFrance (Eds.), ***The Neurobiology of the Nucleus Accumbens***, Haer Institute, New Brunswick, ME, 1980, pp. 210-229.

Monaco, A.P., Hernandez, L. and Hoebel, B.G., Nucleus accumbens: site of amphetamine self-injection: comparison with the lateral ventricle. In R.B. Chronister and J.F. DeFrance (Eds.), ***The Neurobiology of the Nucleus Accumbens***, Haer Institute, New Brunswick, ME, 1980, pp. 338-342.

Moon Edley, S. and Graybiel, A.M., Connections of the nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta (TPc) in the cat, ***Anat Rec.***, 198 (1980) 129 A.

Moon Edley, S. and Graybiel, A.M., The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta, ***J. comp. Neurol.***, 217 (1983) 187-215.

Mora, F. and Ferrer, J.M.R., Neurotransmitters, pathways and circuits as the neural substrates of self-stimulation of the prefrontal cortex: facts and speculations, ***Behav. Brain Res.***, 22 (1986) 127-140.

Mora, F., Myers, R.D. and Sanguinetti, A.M., Self-stimulation of the MFB or VTA after microinjections of haloperidol into the prefrontal cortex of the rat, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 6 (1977) 239-241.

Mora, F., Rolls, E.T., Burton, M.G. and Shaw, S.G., Effexts of dopamine-receptor blockade on self-stimulation in the monkey, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 4 (1976) 211-216.

Mora, F., Sanguinetti, A.M., Rolls, E.T. and Shaw, S.G., Differential effects on self-stimulation and motor behavior produced by microintracranial injections of dopamine-receptor blocking agent, ***Neurosci. Lett.***, 1 (1975), 179-184.

Morell, J.I., Greenberger, L.M. and Pfaff, D.W., Hypothalamic, other diencephalic, and telencephalic neurons that project to the dorsal midbrain, ***J. comp. Neurol.***, 201 (1981) 589-620.

Morgan, M.J., Resistance to satiation, ***Anim. Behav.***, 22 (1974) 449-466.

Morgane, P.J., Medial forebrain bundle and "feeding" centers of the hypothalamus, ***J. comp. Neurol.***, 117 (1961) 1-26.

Mori, S., Shik, M.L. and Yagodnitsyn, A.S., Role of pontine tegmentum for locomotor control in mesencephalic cat, ***J. Neurophysiol.***, 40 (1977) 284-295.

Mueller, C.C., Huston, J.P. and Mondadori, C., Passive avoidance learning improved with intermittent but not continuous trains of post-trial rewarding hypothalamic stimulation, ***Neurosci. Lett.***, 6 (1977) 279-281.

Mueller, C.C., Huston, J.P. and Pritzel, M., Lateral hypothalamic self-stimulation in the guinea pig after commissurectomy and unilateral removal of the telencephalon, ***Exp. Neurol.***, 74 (1981) 458- 469.

Mundl, W.J., A constant-current stimulator, ***Physiol. Behav.***, 24 (1979) 991-993.

Muñoz, C., Keller, I. and Huston, J.P., Evidence for a role of the preoptic area in lateral hypothalamic self-stimulation, ***Brain Res.***, 358 (1985) 85-95.

Nadler, J.V., Kainic acid: neurophysiological and neurotoxic actions, ***Life Sci.,*** 24 (1979) 289-300.

Nadler, J.V., Evenson, D.A. and Cuthbertson, G.J., Comparative toxicity of kainic acid and other acidic amino acids toward rat hippocampal neurons, ***Neuroscience***, 6 (1981) 2505-2517.

Nagel, J.A. and Satinoff, E., Mild cold exposure increases survival in rats with medial preoptic lesions, ***Science***, 208 (1980) 301-303.

Nakajima, S., Serotonergic mediation of habenular self-stimulation in the rat, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 20 (1984) 859-862.

Nakano, I. and Hirano, A., Neuron loss in the nucleus basalis of Meynert in paralysis agitans and Parkinsonism-dementia complex of Guam, ***Ann. Neurol.***, 12 (1982) 96-97.

Nassif, S., Cardo, B., Libersat, F. and Velley, L., Comparison of deficits in electrical self-stimulation after ibotenic acid lesion of the lateral hypothalamus and the medial prefrontal cortex, ***Brain Res.***, 332 (1985) 247-257.

Nauta, W.J.H., Neural associations of the amygdaloid complex in the monkey, ***Brain***, 85 (1962) 505-520.

Nazzaro, J. and Gardner, E.L., GABA antagonism lowers self-stimulation thresholds in the ventral tegmental area, ***Brain Res.***, 189 (1980) 279-283.

Nazzaro, J.M., Seeger, T.F., Gardner, E.L., Morphine differentially affects ventral tegmental and substantia nigra brain reward thresholds, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 14 (1981) 325-331.

Newman, D.B., Distinguishing rat brainstem reticulospinal nuclei by neuronal morphology II. Pontine and mesencephalic nuclei, ***J. Hirnforsch.***, 26 (1985) 385-418.

Newman, L.M., Effects of cholinergic agonists and antagonists on self-stimulation behavior in the rat, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 79 (1972) 394-413.

Nicolopoulos-Stournaras, S. and Iles, J.F., Hindlimb muscle activity during locomotion in the rat (*Rattus norwegicus)(Rodentia: Muridae)*, ***J. Zool. (London)***, 203 (1984) 427-440.

Nieuwenhuys, R., Geeraedts, L.M.G. and Veening, J.G., The medial forebrain bundle of the rat, I. General introduction, ***J. Comp. Neurol.***, 206 (1982) 49-81.

Nomura, S., Mizuno, N. and Sugimoto, T., Direct projections from the pedunculopontine tegmental nucleus to the subthalamic nucleus in the cat, ***Brain Res.***, 196 (1980) 223-227.

Nogren, R., Taste pathways to hypothalamus and amygdala, ***J. comp. Neurol.***, 166 (1976) 17-30.

Olds, J., A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 49 (1956) 281-285.

Olds, J., Satiation effects in self-stimulation of the brain, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 51 (1958) 675-678.

Olds, J., Differential effects of drives and drugs on self-stimulation at different brain sites. In D. Sheer, ***Electrical Stimulation of the Brain***, University of Texas Press, Austin, 1961, pp. 163-189.

Olds, J., Hypothalamic substrates of reward, ***Physiol. Rev.***, 42 (1962) 554-604.

Olds, J., The central nervous system and the reinforcement of behavior, ***Am. Psychol.***, 24 (1969) 114-132.

Olds, J., Killam, K.F. and Bach-y-Rita, P., Self-stimulation of the brain used as a screening method for tranquilizing drugs, ***Science***, 124 (1956) 254-266.

Olds, J. and Milner, P., Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 47 (1954) 419-427.

Olds, J. and Olds, M.E., The mechanisms of voluntary behavior. In R. Heath, ***The Role of Pleasure in Behavior***, Harper & Row, New York, 1964, pp. 57-81.

Olds, J. and Olds, M.E., Drives, rewards and the brain. In F. Barron (Ed.), ***New Directions in Psychology***, Vol. 2, Holt, Rinehart & Winston, New York, 1965.

Olds, M.E. and Fobes, J.L., The central basis of motivation: Intracranial self-stimulation studies, ***Ann. Rev. Psychol.***, 32 (1981) 523-574.

Olds, M.E. and Olds, J., Approach-escape interactions in rat brain, ***Am. J. Physiol.***, 203 (1962) 803-810.

Olds, M.E. and Olds, J., Approach-avoidance analysis of rat diencephalon, ***J. comp. Neurol.***, 120 (1963) 259-295.

Olney, J.W., Neurotoxicity of excitatory amino acids. In E.G. McGeer, J.W. Olney and P.L. McGeer (Eds.), ***Kainic Acid as a Tool in Neurobiology***, Raven Press, New York, 1978.

Olney, J.W., Excitotoxins: an overview. In K. Fuxe, P. Roberts and R. Schwarcz (Eds.), ***Excitotoxins***, MacMillan Press, London, 1983, pp. 82-96.

Olzewski, J. and Baxter, D., ***Cytoarchitecture of the Human Brain Stem***, Lippencott, Philadelphia, PA, 1954.

Organ, L.W., Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making, ***Appl. Neurophysiol.***, 39 (1976) 69-76.

Ornstein, K., Drug evaluation by use of rewarding brain stimulation, ***Pharmacol. Ther.***, 5 (1979) 417-422.

Ornstein, K. and Huston, J.P., Influence of 6-hydroxydopamine injections in the substantia nigra on lateral hypothalamic reinforcement, ***Neurosci. Lett.***, 1 (1975) 339-342.

Palkovits, M. and Jacobowitz, D.M., Topographic areas of catecholamine and acethylcholinesterase-containing neurons in the rat brain, II. Hindbrain (mesencephalon, rhombencephalon) ***J. Comp. Neurol.***, 157 (1974) 29-42.

Palkovits, M. and Záborszky, L., Neural connections of the hypothalamus. In P.J. Morgane and J. Panksepp (Eds.), ***Handbook of the Hypothalamus***, Vol. 1, Anatomy of the Hypothalamus, Marcel Dekker, New York, 1979, pp. 379-509.

Panksepp, J. and Trowill, J.A., Intraoral self-injection: II. the simulation of self-stimulation phenomena with conventional reward, ***Psychonom. Sci.***, 9 (1967) 405-408.

Panksepp, J., Gandelman, R. and Trowill, J., Modulation of hypothalamic self-stimulation and escape behavior by chlordiazepoxide, ***Physiol. Behav.***, 5 (1970) 965-969.

Parent, A. and DeBellefeuille, L., Organization of efferent projections from the internal segment of globus pallidus in primate as revealed by fluorescence retrograde labelling method, ***Brain Res.***, 245 (1982) 201-213.

Paxinos, G. and Watson, C., ***The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates***, Academic Press, New York, 2nd Edition 1986.

Pearson, R.C.A., Sofroniew, M.V., Cuello, A.C., Powell, T.P.S., Eckenstein, F., Esiri, M.M. and Wilcock, G.K., Persistence of cholinergic neurons in the basal nucleus in a brain with senile dementia of the Alzheimer's type demonstrated by immunohistochemical staining for choline acetyltransferase, ***Brain Res.***, 289 (1983) 370-374.

Peet, M.J., Leah, J.D. and Curtis, D.R., Antagonists of synaptic and amino acid excitation of neurones in the cat spinal cord, ***Brain Res.***, 266 (1983) 83-85.

Pellegrino, L.J., Pellegrino, A.S. and Cushman, A.J., ***A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain***, Plenum Press, New York, 1979.

Perez-Cruet, J., Black, W.C. and Brady, J.V., Heart rate: differential effects of hypothalamic and septal self-stimulation, ***Science***, 140 (1963) 1235-1236.

Perez-Cruet, J., McIntire, R.W. and Pliskoff, S.S., Blood-pressure and heart rate changes in dogs during hypothalamic self-stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 60 (1965) 373-381.

Perry, E.K., Perry, R.H., Blessed, G. and Tomlinson, B.E., Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia, ***J. Neurol. Sci.***, 34 (1977) 247-265.

Persson, N., Self-stimulation in the goat, ***Acta Physiol. Scand.***, 55 (1962) 276-285.

Pfaff, D.W., Peptide and steroid hormones and the neural mechanisms for female reproductive behavior. In S. Reichlin, R.J. Baldessarini and J.B. Martin (Eds.), ***The Hypothalamus***, Raven Press, New York, 1978, pp. 245-253.

Pfaff, D.W., Theoretical issues regarding hypothalamic control of reproductive behavior. In P.J. Morgane and J. Panksepp (Eds.), ***Handbook of the Hypothalamus***, Vol. 3A, Behavioral Studies of the Hypothalamus, Marcel Dekker, New York, 1981, pp. 241-258.

Phelps, R.W. and Lewis, M.J., A multifunctional on-line brain stimulation system, ***Behav. Res. Meth. Instrum.***, 14 (1982) 323-328.

Phillips, A.G., Enhancement and inhibition of olfactory bulb self-stimulation by odours, ***Physiol. Behav.***, 5 (1970) 1127-1131.

Phillips, A.G., Brain reward circuitry: a case for separate systems, ***Brain Res. Bull.***, 12 (1984) 195-201.

Phillips, A.G. and Fibiger, H.C., Decreased resistance to extinction after haloperidol: Implications for the role of dopamine in reinforcement, ***Phamacol. Biochem. Behav.***, 10 (1979) 751-760.

Phillips, A.G., Mora, F. and Rolls, E.T., Intracranial self-stimulation in orbitofrontal cortex and caudate nucleus of rhesus monkey: effects of apomorphin, pimozide and spiroperidol, ***Psychopharmacology***, 62 (1979) 79-82.

Pick Cassens, G. and Mills, A.W., Lithium and amphetamine: opposite effects on threshold of intracranial reinforcement, ***Psychopharmacologia***, 30 (1973) 283-290.

Pliskoff, S.S., Wright, J.E. and Hawkins, T.D., Brain stimulation as a reinforcer: intermittent schedules, ***J. Exp. Anal. Behav.***, 8 (1965) 75-88.

Pliskoff, S.S. and Hawkins, T.D., Test of Deutsch's drive-decay theory on rewarding self-stimulation of the brain, ***Science***, 141 (1963) 823-824.

Plotkin, H.C., Role of the neocortex in acquisition of avoidance conditioning, ***Nature***, 213 (1967) 1053-1054.

Porrino, L.J., Coons, E.E. and MacGregor, B., Two types of medial hypothalamic inhibition of lateral hypothalamic reward, ***Brain Res.***, 277 (1983) 269-282.

Porrino, L.J., Esposito, R.U., Seeger, T.F., Crane, A.M., Pert, A. and Sokoloff, L., Metabolic mapping of the brain during rewarding self-stimulation, ***Science***, 224 (1984) 306-309.

Potegal, M., Blau, A. and Miller, S., Preliminary observations with a technique for measuring current spread in the rat brain, ***Physiol. Behav.***, 25 (1980) 769-773.

Prado-Alcala, R.A. and Wise, R.A., Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate-putamen, nucleus accumbens and amygdala, ***Brain Res.***, 297 (1984) 265-273.

Price, J.L. and Powell, T.P.S., An experimental study of the origin and the course of the centrifugal fibers of the olfactory bulb in the rat, ***J. Anat.***, 107 (1970) 215-237.

Pritzel, M., Huston, J.P. and Buscher, W., Hypothalamic self-stimulation in rats with one hemisphere isolated anterior to the midbrain and the other hemisphere devoid of the telencephalon, ***Exp. Neurol.***, 81 (1983) 426-445.

Pudenz, R.H., Bullara, L.A. and Tallara, A., Electrical stimulation of the brain. I. Electrodes and electrode arrays, ***Surg. Neurol.***, 4 (1975) 37-42.

Raisman, G., Neural connexions of the hypothalamus, ***Br. Med. Bull.***, 22 (1966) 197-201.

Ranck, J.B., Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review, ***Brain Res.***, 98 (1975) 417-440.

Ray, O.S., Hine, B. and Bivens, L.W., Stability of self-stimulation responding during long test sessions, ***Physiol. Behav.***, 3 (1968) 161-164.

Redgrave, P., Dean, P. and Andrews, J., Rewarding effects of hypothalamic self-stimulation altered by unilateral lesions of superior colliculus in rats, ***Brain Res.***, 215 (1981) 352-358.

Reid, L.D., Gibson, W.E., Gledhill, S.M. and Porter, P.B., Anticonvulsant drugs and self-stimulating behavior, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 57 (1964) 353-356.

Reid, L.D., Hunsicker, J.P., Lindsay, J.L., Gallistel, C.L. and Kent, E.W., Incidence and magnitude of the 'priming effect' in self-stimulating rats, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 82 (1973) 286- 293.

Reynolds, D.V., Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation, ***Science***, 174 (1971) 1351-1354.

Reynolds, R.W., The relationship between stimulation voltage and rate of hypothalamic self-stimulation in the rat, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 51 (1958) 193-198.

Rioch, D.McK., Studies on the diencephalon of carnivora, Part III, Certain myelinated-fiber connections of the diencephalon of the dog (canis familiaris), cat (felis domestica), and aevisa (crossarchus obscurus), ***J. comp. Neurol.***, 53 (1931) 319-388.

Ritter, S. and Stein, L., Self-stimulation of noradrenergic cell group (A6) in locus coeruleus of rats, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 85 (1973) 443-452.

Ritter, S. and Stein, L., Self-stimulation in the mesencephalic trajectory of the ventral noradrenergic bundle, ***Brain Res.***, 81 (1974) 145-157.

Roberts, W.W. and Robinson, T.C.L., Relaxation and sleep induced by warming of preoptic region and anterior hypothalamus in cats, ***Exp. Neurol.***, 25 (1969) 282-294.

Robertson, A., Kucharczyk, J. and Mogenson, J., Subfornical organ: a site of brain self-stimulation, ***Brain Res.***, 114 (1976) 511-516.

Robertson, A., Kucharczyk, J. and Mogenson, J., Self-stimulation of the subfornical organ and lateral hypothalamus: differential effects of atropine and methysergide, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 7 (1977) 173-176.

Robertson, A., Laferriere, A. and Franklin, K.B.J., Amphetamine and increases in current intensity modulate reward in the hypothalamus and substantia nigra but not in the prefrontal cortex, ***Physiol. Behav.***, 26 (1981) 809-813.

Rolls, E.T., Contrasting effects of hypothalamic and nucleus accumbens septi self-stimulation on brain stem single unit activity and cortical arousal, ***Brain Res.***, 31 (1971) 275-285.

Rolls, E.T., ***The Brain Reward,*** Pergamon Press, Oxford, 1975.

Rolls, E.T., The neurophysiological basis of brain-stimulation reward. In A. Wauquier and E.T. Rolls (Eds.), ***Brain - Stimulation Reward***, Elsevier, Amsterdam, 1976, pp. 220-251.

Rompré, P.-P and Miliaressis, E., Behavioral determination of refractory periods of the brainstem substrates of self-stimulation, ***Behav. Brain Res.***, 23 (1987) 205-219.

Rosner, B.S., Recovery of function in historical perspective. In D.G. Stein, J.J. Rosen and N. Butters (Eds.), ***Plasticity and Recovery of Function in the Central Nervous System***, Academic Press, New York, 1974, pp. 1-29.

Ross, A.R. and Malmo, R.B., Cardiovascular responses to rewarding brain stimulation, ***Physiol. Behav.***, 22 (1979) 1005-1013.

Routtenberg, A. and Malsbury, C., Brainstem pathways of reward, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 68 (1969) 22-30.

Routtenberg, A. and Sloan, M., Self-stimulation in the frontal cortex in Rattus Norvegicus, ***Behav. Biol.***, 7 (1972) 567-572.

Russel, I.S., Neurological basis of complex learning, ***Br. med. Bull.***, 27 (1971) 278-285.

Rye, D.B., Lee, H., Ronnett, B. and Wainer, B.H., Descending cholinergic projections from mesopontine tegmentum, ***Soc. Neurosci. Abstr.***, 10 (1984) 900.

Sadowski, B., Intracranial self-stimulation patterns in dogs, ***Physiol. Behav.***, 8 (1972) 189-193.

Sadowski, B., Wauquier, A., Jageneau, A. and Janssen, P.A.J., Arterial blood pressure and heart rate changes during self-stimulation by dogs in the basal forebrain region, lateral preoptic area, hypothalamus, ventral midbrain and amygdala, ***J. Physiol.*** (Paris), 75 (1979) 255-267.

Sadowsky, S., Discriminative responding on associated and mixed multiple schedules as a function of food and ICS reinforcement, ***J. Exp. Anal. Behav.***, 12 (1969) 933-945.

Saint-Laurent, J., Leclerc, R. and Mitchel, M., Autostimulation des noyaux du raphe et exploration diffuse, ***J. Physiol.*** (Paris), 66 (1973) 87-92.

Sakumoto, T., Tohyama, M., Saitoh, K., Kimoto, Y., Kinugasa, T., Tanizawa, O., Kurachi, K. and Shimizu, N., Afferent fiber connections from lower brainstem to hypothalamus studied by the horseradish peroxidase method with special refrence to noradrenaline innervation, ***Exp. Brain Res.***, 31 (1978) 81-94.

Salamone, J.D., Beart, P.M., Alpert, J.E. and Iversen, S.D., Impairment in T-maze reinforced alternation performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats, ***Behav. Brain Res.***, 13 (1984) 63-70.

Saper, C.B. and Loewy, A.D., Projections of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat: evidence for additional extrapyramidal circuitry, ***Brain Res.***, 252 (1982) 367-372.

Saper, C.B., Swanson, L.W. and Cowan, W.M., An autoradiographic study of the efferent connections of the lateral hypothalamic area in the rat, ***J. comp. Neurol.***, 183 (1979) 689-706.

Satinoff, E., Neural regulation of thermoregulatory responses. In L.D. DiCara (Ed.), ***The Limbic and Autonomic Nervous System: Advances in Research,*** Plenum Press, New York, 1975.

Sawada, S. and Yamamoto, C., Blocking action of pentobarbital on receptors for excitatory amino acids in the guinea pig hippocampus, ***Exp. Brain Res.***, 59 (1985) 226-231.

Schaefer, G.J. and Michael, R.P., Acute effects of neuroleptics on brain self-stimulation thresholds in rats, ***Psychopharmacology***, 67 (1980) 9-15.

Schaefer, G.J. and Michael, R.P., Threshold differences for naloxone and naltrexone in the hypothalamus and midbrain using fixed ratio brain self-stimulation in rats, ***Psychopharmacology***, 74 (1981) 17-22.

Schenk, S. and Shizgal, P., The substrates for lateral hypothalamic and medial pre-frontal cortex self-stimulation have different refractory periods and show poor spatial summation, ***Physiol. Behav.***, 28 (1982) 133-138.

Schenk, S., Williams, T., Coupal, A. and Shizgal, P, A comparison between the effects of morphine on the rewarding and aversive properties of lateral hypothalamic and central gray stimulation, ***Physiol. Psychol.***, 8 (1980) 372-378.

Schiff, B.B., Caudate lesions and self-stimulation: an argument for better behavioural methods in research on intracranial self-stimulation. In A. Wauquier and E.T. Rolls (Eds.), ***Brain - Stimulation Reward,*** Elsevier, Amsterdam, 1976, 99 405-407.

Schmidt, E., McCaleb, M., Merrill, H.K., Food and intracranial stimulation responding suppressed with regular interval shock, ***J. Exp. Anal. Behav.***, 25 (1977) 161-170.

Schmitt, P., Abou-Hamed, H. and Karli, P., Effets aversifs et appétitifs induits par stimulation mesencéphalique et hypothalamique, ***Brain Res.***, 130 (1977) 521-530.

Schmitt, P. and Karli, P., Decours temporel des effets aversif et appétitif induits par stimulation intracerebrale, ***Physiol. Behav.***, 26 (1981) 1073-1081.

Schmitt, P., Sandner, G. and Karli, P., Escape and approach induced by brain stimulation: a parametric analysis, ***Behav. Brain Res.***, 2 (1981) 49-79.

Schwarcz, R., Hökfelt, T., Jonsson, G., Goldstein, M. and Terenius, L., Ibotenic acid induced neuronal degeneration: a morphological and neurochemical study, ***Exp. Brain Res.***, 37 (1979) 199-216.

Schwarcz, R., Köhler, C., Fuxe, K., Hökfelt, T and Goldstein, M., On the mechanism of selective neuronal degeneration in the rat brain: studies with ibotenic acid, **Adv. Neurol.**, 23 (1979) 655-668.

Schwarcz, R., Scholz, D. and Coyle, J.T., Structure-activity relations for the neurotoxicity of kainic acid derivatives and glutamate analogues, ***Neuropharmacology***, 17 (1978) 145-151.

Seward, J.P., Uyeda, A. and Olds, J., Resistance to extinction following cranial self-stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 52 (1959) 294-299.

Sherrington, C.S., ***The Integrative Action of the Nervous System*** (2nd ed.), Cambridge University Press, London, 1947.

Shik, M.L., Severin, F.V. and Orlovsky, G.N., Control of walking and running by means of electrical stimulation of the midbrain, ***Biophysics***, 11 (1966) 756-765.

Shiosaka, S., Tohyama, M., Takagi, H., Takahashi, Y., Saitoh, Y., Sakumoto, T., Nakagawa, H. and Shimizu, N., Ascending and descending components of the medial forebrain bundle in the rat as demonstrated by the horseradish peroxidase-blue reaction, ***Exp. Brain Res.***, 39 (1980) 377-388.

Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., Skelton, R. and Yeomans, J., Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 94 (1980) 227-237.

Shizgal, P., Bielajew, C. and Kiss, I., Anodal hyperpolarization block technique provides evidence for rostro-caudal conduction of reward related signals in the medial forebrain bundle, ***Soc. Neurosci. Abstr.***, 6 (1980) 422.

Shizgal, P., Kiss, I. and Bielajew, C., Psychological and electrophysiological studies of the substrate for brain stimulation reward. In B.G. Hoebel and D. Novin (Eds.), ***The Neural Basis of Feeding and Reward***, Haer Institute, Brunswick, ME, 1982, pp. 419- 429.

Shizgal, P. and Matthews, G., Electrical stimulation of the rat diencephalon: differential effects of interrupted stimulation on on- and off-responding, ***Brain Res.***, 129 (1977) 319-333.

Shlaer, R. and Myers, M.L., Operant conditioning of the pretrigeminal cat, ***Brain Res.***, 38 (1972) 222-225.

Shull, R.L., The postreinforcement pause: some implications for the correlational law of effect. In M.D. Zeiler and P. Harzem (Eds.), ***Reinforcement and the Organization of Behaviour***, Wiley, New York, 1979, pp. 193-221.

Sidman, M., Brady, J.V., Boren, J.J., Conrad, D.G. and Schulman, A., Reward schedules and behavior maintained by intracranial self-stimulation, ***Science***, 122 (1955) 830-831.

Siegel, A.S. and Edinger, H., Neural control of aggression and rage behavior. In P.J. Morgane and J. Panksepp (Eds.), ***Handbook of the Hypothalamus***, Vol. 3A, Behavioral Studies of the Hypothalamus, Marcel Dekker, New York, 1982, pp. 203-240.

Silverman, G., Ball, G.G. and Cohn, C.K., A new automatic constant current stimulator and its biological applications, ***IEEE Trans. Biomed. Eng.***, BME-25 (1975) 207-211.

Simon, H., LeMoal, M. and Cardo, B., Self-stimulation in the dorsal tegmentum in the rat, ***Behav. Biol.***, 13 (1975) 339-347.

Simon, H., Stinus, L., Tassin, J.P., Lavielle, S., Blanc, G., Thierry, A.-M., Glowinski, J. and LeMoal, M., Is the dopaminergic mesocorticolimbic system necessary for intracranial self-stimulation? ***Behav. neural Biol.***, 27 (1979) 125-145.

Skinner, B.F., ***The Behavior of Organisms***, Appleton-Century, New York, 1938.

Skinner, R.D. and Garcia-Rill, E., The mesencephalic locomotor region (MLR) in the rat, ***Brain Res.***, 323 (1984) 385-389.

Skinner, R.D., Garcia-Rill, E., Conrad, C. and Mosley, D., The mesencephalic locomotor region, II. Ascending and descending projections in the rat, ***Anat. Rec.***, 211 (1985) 180A.

Sofroniew, M.V. and Pearson, R.C.A., Degeneration of cholinergic neurons in the basal nucleus following kainic or N-methyl-d-aspartic acid application to the cerebral cortex in the rat, ***Brain Res.***, 339 (1985) 186-190.

Sofroniew, M.V., Pearson, R.C.A., Eckenstein, F., Cuello, A.C., Powell, T.P.S., Retrograde changes in cholinergic neurons in the basal forebrain of the rat following cortical damage, ***Brain Res.***, 289 (1983) 370-374.

Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M.H., Patlak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O. and Shinohara, M.,The [14 C -] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat, ***J. Neurochem.***, 28 (1977). 897-916.

Spence, S.J., Silverman, J.A. and Corbett, D., Cortical and ventral tegmental systems exert opposing influences on self-stimulation from the prefrontal cortex, ***Behav. Brain Res.***, 17 (1985) 117-124.

Spencer, J. and Revzin, A., Amphetamine, chlorpromazine and clonidine effects on self-stimulation in caudate or hypothalamus of the squirrel monkey, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 5 (1976) 149-156.

Sprick, U., Muñoz, C. and Huston, J.P., Lateral hypothalamic self-stimulation persists in rats after destruction of lateral hypothalamic neurons by kainic acid or ibotenic acid, ***Neurosci. Lett.***, 56 (1985) 211-216.

Stark, P. and Boyd, E.S., Effects of cholinergic drugs on hypothalamic self-stimulation response rates of dogs, ***Am. J. Physiol.***, 205 (1963) 745-748.

Stark, P., Fazio, G. and Boyd, E.S., Monopolar and bipolar stimulation of the brain, ***Am. J. Physiol.***, 203 (1962) 371-373.

Stark, P., Turk, J.A., Redman, C.E and Henderson, J.K., Sensitivity and specifity of positive reinforcing areas to neurosedatives, antidepressants and stimulants, ***J. Pharmacol. Exp. Ther.***, 166 (1969) 163-169.

Steeves, J.D. and Jordan, L.M., Autoradiographic demonstration of the projections from the mesencephalic locomotor region, ***Brain Res.***, 307 (1984) 263-276.

Steeves, R.D. and Weinstein, G.N., Brainstem areas and descending pathways for the initiation of flying and walking in Birds, ***Soc. Neurosci. Abstr.***, 10 (1984) 31.

Stein, E.A., Effects of intracranial self-stimulation on brain opioid peptides, ***Peptides***, 6 (1985) 67-73.

Stein, L., An analysis of stimulus-duration preference in self- stimulation of the brain, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 55 (1962) 405-414.

Stein, L., Brain endorphines: possible mediators of pleasure and reward, *Neurosci. Res. Prog. Bull.*, 16 (1978) 556-567.

Stein, L., The chemistry of reward. In A. Routtenberg (Ed.), ***Biology of Reinforcement: Facets of Brain-Stimulation Reward***, Academic Press, New York, 1980, pp. 109-130.

Stein, L. and Belluzzi, J.D., Brain endorphins: possible role in reward and memory formation, ***Fedn Proc.***, 38 (1979) 2468-2472.

Stein, L. and Ray, O.S., Self-regulation of brain-stimulating current intensity in the rat, ***Science***, 130 (1959) 570-572.

Stein, L. and Ray, O.S., Brain stimulation reward 'thresholds' self-determined in rat, ***Psychopharmacologia***, 1 (1960) 251-256.

Steiner, S.S., Bodnar, R.J., Nelson, W.T.,Jr., Ackerman, R.F. and Ellman, S.J., Intracranial self-stimulation site specificity: the myth of current spread, ***Brain Res. Bull.***, 3 (1978) 349-356.

Stephens, D.N. and Herberg, L.J., Effects on hypothalamic self-stimulation of drugs influencing dopaminergic neurotransmission injected into nucleus accumbens and corpus striatum of rats, ***Psychopharmacology***, 54 (1977) 81-85.

Stevens, S.S., On the psychophysical law, ***Psychol. Rev.***, 64 (1957) 153-181.

Stinus, L., Gaffori, O., Simon, H. and Le Moal, M., Disappearance of hoarding and disorganization of eating behavior after ventral mesencephalic tegmentum lesions in rats, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 92 (1978) 289-296.

Stutz, R.M., Butcher, R.E. and Rossi, R., Stimulus properties of reinforcing brain shock, ***Science***, 163 (1969) 1081-1082.

Sugimoto, T. and Hattori, T., Organization and efferent projections of nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta with special reference to its cholinergic aspects, ***Neuroscience***, 11 (1984) 931-946.

Sutin, J., and McBride, L., Limbic and brainstem connections of the hypothalamus. In P.J. Morgane and J. Panksepp (Eds.), ***Handbook of the Hypothalamus***, Vol. 1, Marcel Dekker, New York, 1979, pp. 555-592.

Swanson, L.W., An autoradiographic study of the efferent connections of the preoptic region in the rat, ***J. comp. Neurol.***, 167 (1976) 227-256.

Swanson, L.W. and Cowan, W.M., The connections of the septal region in the rat, ***J. comp. Neurol.***, 186 (1979) 621-656.

Swanson, L.W. and Hartman, B.K., The central adrenergic system. An immunofluorescens study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-β-hydroxylase as a marker, ***J. comp. Neurol.***, 163 (1975) 467-506.

Swanson, L.W., Mogenson, G.J., Gerfen, C.R. and Robinson, P., Evidence of a projection from the lateral preoptic area and substantia innominata to the mesencephalic locomotor region in the rat, ***Brain Res.***, 295 (1984) 161-178.

Swerdlow, N.R., Amalric, M. and Koob, G.F., Nucleus accumbens opiate-dopamine interactions and locomotor activation in the rat: Evidence for a pre-synaptic locus, ***Pharmacol. Biochem. Behav.***, 26 (1987) 765-769.

Szabó, F. and Milner, P.M., Electrode tip alignment and self-stimulation: influence of anodal hyperpolarization, ***Physiol. Behav.***, 11 (1973a) 581-584.

Szabó, F. and Milner, P.M., Intracranial self-stimulation in the rat: cable properties of the depolarized membrane, ***Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.***, 43 (1973b) 65-70.

Szabó, I., Path neuron system of medial forebrain bundle as a possible substrate for hypothalamic self-stimulation, ***Physiol. Behav.***, 10 (1973) 315-328.

Szabó, I., Lenard, L. and Kosaras, B., Drive decay theory of self-stimulation: refractory periods and axon diameters in hypothalamic reward loci, ***Physiol. Behav.***, 12 (1974) 329-343

Tagliavini, F., Pilleri, G., Bouras, C. and Constantinidis, J., The basal nucleus of Meynert in patients with progressive supranuclear palsy, ***Neurosci. Lett.***, 44 (1984) 37-42.

Takagi, H., Shiosaka, S., Tohyama, M., Senba, E. and Sakanawa, M., Ascending components of the medial forebrain bundle from the lower brainstem in the rat, with special reference to raphé and catecholamine cell groups. A study by the HRP method, ***Brain Res.***, 193 (1980) 315-337.

Takigawa, M., Robertson, A. and Mogenson, G.J., Brain-stimulation reward associated with stimulation of the supracallosal bundle, ***Exp. Neurol.***, 58 (1978) 81-94.

Terman, M. and Kling, J.W., Discrimination of brightness differences by rats with food or brain-stimulation reinforcement, ***J. Exp. Anal. Behav.***, 11 (1968) 29-37.

Terman, M. and Terman, J.S., Circadian rhythm of brain self-stimulation behavior, ***Science***, 168 (1970) 1242-1244.

Terry, R.D. and Katzman, R., Senile dementia of the Alzheimer type, ***Ann. Neurol.***, 14 (1983) 497-506.

Tomaz, C. and Huston, J.P., Survival of a conditioned inhibitory avoidance response after decerebration, ***Exp. Neurol.***, 93 (1986) 188-194.

Ungerstedt, U., Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain, ***Acta Physiol. Scand.*** (Suppl.), 367 (1971) 1-48.

Uretsky, E., Kling, A. and Orbach, J., Plasma 17-hydroxycorticosteroid levels following intracranial self-stimulation in rats, ***Psychol. Rep.***, 19 (1966) 891-901.

Ursin, R., Ursin, H. and Olds, J., Self-stimulation of hippocampus in rats, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 61 (1966) 353-359.

Valenstein, E.S., Problems of measurement and interpretation with reinforcing brain stimulation, ***Psychol. Rev.***, 71 (1964) 415-437.

Valenstein, E.S., The anatomical locus of reinforcement. In E. Stellar and J. Sprague (Eds.), ***Progress in Physiological Psychology***, Vol. I, Academic Press, New York, 1966, pp. 149-190.

Valenstein, E.S., Behavior elicited by hypothalamic stimulation: a prepotency hypothesis, ***Brain Behav. Evol.***, 2 (1969) 295-316.

Valenstein, E.S., Stability and plasticity in motivation systems. In F.O. Schmidt and F.G. Worden (Eds.), ***The Neurosciences: Second Study Program***, MIT-Press, Oxford, 1970, pp. 207-217.

Valenstein, E.S., The interpretation of behavior evoked by brain stimulation reward. In A. Wauquier and E.T. Rolls, ***Brain-stimulation Reward***, Elsevier, Amsterdam, 1976, pp. 557-575.

Valenstein, E.S. and Beer, B., Unipolar and bipolar electrodes in self-stimulation experiments, ***Am. J. Physiol.***, 16 (1961) 1181-1186.

Valenstein, E.S. and Beer, B., Reinforcing brain stimulation in competition with water reward and shock avoidance, ***Science***, 137 (1962) 1052-1054.

Valenstein, E.S., Cox, V.C. and Kakolewski, J.W., Modification of motivated behavior elicited by electrical stimulation of the hypothalamus, ***Science***, 159 (1968) 1119-1121.

Valenstein, E.S. and Meyers, W.J., Rate-independent test of reinforcing consequences of brain stimulation, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 57 (1964) 52-60.

Valenstein, E.S. and Valenstein, T., Interaction of positive and negative reinforcing neural systems, ***Science***, 145 (1964) 1456-1458.

Valverde, F., Amygdaloid projection field. In W. Bargmann and J.P. Schade (Eds.), ***Progress in Brain Research***, Vol. 3, The Rhinencephalon and Related Structures, Elsevier, Amsterdam, 1963, pp 218-237.

Valverde, F., ***Studies on the Piriform Lobe***, Harvard University Press, Cambridge, 1965.

Van der Kooy, D., LePiane, F.G. and Phillips, A.G., Apparent independence of opiate reinforcement and electrical self-stimulation systems in rat brain, ***Life Sci.***, 20 (1977) 981-986.

Van der Kooy, D., McGinty, J.F., Koda, L.Y., Gerfen, C.R. and Bloom, F.E., Visceral cortex: a direct connection from prefrontal cortex to the solitary nucleus in rat, ***Neurosci. Lett.***, 33 (1982) 123-127.

Van der Kooy, D. and Phillips, A.G., Trigeminal substrates of intracranial self-stimulation in the brainstem, ***Science***, 19 (1977) 447-449.

Van der Kooy, D. and Phillips, A.G., Involvement of the trigeminal motor system in brainstem self-stimulation and stimulation-induced behavior, ***Brain Behav. Evol.***, 16 (1979) 293-314.

Veening, J.G., Swanson, L.W., Cowan, W.M., Nieuwenhuys, R. and Geeraedts, L.M.G., The medial forebrain bundle of the rat. II. An autoradiographic study of the topography of the major descending and ascending components, ***J. comp. Neurol.***, 206 (1982) 82-108.

Velley, L., Unilateral lesion of the intrinsic cells in the medial forebrain bundle depresses self-stimulation but not stimulus-bound locomotor activity, ***Neurosci. Lett.***, 57 (1985) 199-204.

Velley, L., Effects of ibotenic acid lesion in the basal forebrain on electrical self-stimulation in the middle part of the lateral hypothalamus, ***Behav. Brain Res.*** 20 (1986 a) 303-311.

Velley, L., The role of intrinsic neurons in lateral hypothalamic self-stimulation, ***Behav. Brain Res.***, 22 (1986 b) 141-152.

Vincent, S.R., Satoh, K., Amstrong, D.M. and Fibiger, H.C., Substance P in the ascending cholinergic reticular system, ***Nature***, 306 (1983) 688-691.

Wagener, J.W., Self-stimulation of preoptic and lateral hypothalamus during behavioral thermoregulation in the albino rat, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 84 (1973) 652-660.

Walaas, I. and Fonnum, F., Biochemical evidence for gamma-aminobutyrate containing fibers from the nucleus accumbens to the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat, ***Neuroscience***, 5 (1980) 63-72.

Ward, H.P., Basal tegmental self-stimulation after septal ablation in rats, ***Arch. Neurol.***, 3 (1960) 158-162.

Watkins, J.C., The synthesis of some acidic amino acids possessing neuropharmacological activity, ***J. Med. Pharmaceut. Chem.***, 5 (1962) 1187-1198.

Watkins, J.C. and Evans, R.H., Excitatory amino acid transmitters, ***Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.***, 21 (1981) 165-204.

Watson, R.E.,Jr., Troiano, R., Poulakos, J., Weiner, S. and Siegel, A., A 14C-2-deoxyglucose analysis of the neural pathways of the limbic forebrain in the rat, II. The hypothalamus, ***Brain Res. Bull.***, 8 (1982) 459-476.

Watson, R.E.,Jr., Troiano, R., Poulakos, J., Weiner, S., Block, C.H. and Siegel, A., A 14C-2-deoxyglucose analysis of the neural pathways of the limbic forebrain in the rat, I. The amygdala, ***Brain Res. Rev.***, 5 (1983) 1-44.

Wauquier, A., Neuroleptics and brain self-stimulation behavior, ***Int. Rev. Neurobiol.***, 21 (1979) 335-403.

Wauquier, A., Clincke, G.H.C. and Fransen, J.F., Brain reinforcement mechanisms: alpha-adrenergic and dopaminergic agonists-antagonists. In H. Lal and S. Fielding (Eds.), ***Psychopharmacology of Clonidine***, Liss, New York, 1981, pp 177-196.

Wauquier, A., Clincke, G.H.C. and Fransen, J.F., Parameter selection in a rate free test of brain self-stimulation: towards an alternative interpretation of drug effects, ***Behav. Brain Res.***, 7 (1983) 155-164.

Wauquier, A. and Niemegeers, C.J.E., Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters, II. The influence of haloperidol, pimozide and pipamperone on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes, ***Psychopharmacologia*** (Berlin), 27 (1972) 191-202.

Wauquier, A. and Niemegeers, C.J.E., Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters, III. The influence of apomorphine on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes, ***Psychopharmacologia*** (Berlin), 30 (1973) 163-172.

Wauquier, A. and Niemegeers, C.J.E., Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters, IV. The influence

of amphetamine on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes, ***Psychopharmacologia*** (Berlin), 34 (1974a) 265-274.

Wauquier, A. and Niemegeers, C.J.E., Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters, V. The influence of cocaine on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes, ***Psychopharmacologia*** (Berlin), 38 (1974b) 201- 210.

Wauquier, A. and Niemegeers, C.J.E., Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters, VI. Influence of fentanyl, piritramide, and morphine on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes, ***Psychopharmacologia*** (Berlin), 46 (1976) 179-183.

Wauquier, A. and Niemegeers, C.J.E., A comparison betwenn lick or lever-pressing contingent reward and the effects of neuroleptics thereon, ***Archs. int. Pharmacodyn.***, 239 (1979) 230-240.

Wauquier, A. and Nimegeers, C.J.E., Effects of clorpheniramine, pyrilamine and astemizole on intracranial self-stimulation in rats, ***Eur. J. Pharmacol.***, 72 (1981) 245-248.

Wauquier, A., Niemegeers, C.J.E. and Geivers, H.A., Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters. I. An empirical study with monopolar electrodes in the medial forebrain bundle, ***Psychopharmacologia***, 23 (1972) 238-260.

Weinman, J., Biphasic stimulation and electrical properties of metal electrodes, ***J. Appl. Physiol.***, 20 (1965) 787.

Weinman, J. and Mahler, J., An analysis of electrical properties of metal electrodes, ***Med. Electron. Biol. Eng.***, 2 (1964) 299-310.

Wenk, G.L., Bigl, V. and Meyer, V., Cholinergic projections from magnocellular nuclei of the basal forebrain to cortical areas in rats, ***Brain Res. Rev.***, 2 (1980) 295-316.

Wetzel, M.C., Strenth-duration effects measured behaviorally with self-stimulation, ***Communs. Behav. Biol.***, 6 (1971) 31-36.

Wetzel, M.C., New evidence concerning refractory period in self-stimulation neurons, ***Physiol. Behav.***, 8 (1972) 397-402.

Wetzel, M.C., Howell, L.G. and Bearie, K.J., Experimental performance of steel and platinum electrodes with chronic mono-phasic stimulation of the brain, ***J. Neurosurg.***, 31 (1969) 658-669.

Wheeling, H.S. and Kornetsky, C., Detection thresholds for electrical stimulation of forebrain and midbrain loci in the rat, ***Brain Res.***, 272 (1983) 13-19.

Whishaw, I.Q., O'Connor, W.T. and Dunnett, S.B., Disruption of central cholinergic systems in the rat by basal forebrain lesions or atropine: effects on feeding, sensorimotor behaviour, locomotor activity and spatial navigation, ***Behav. Brain Res.***, 17 (1985) 103-115.

White, N., Effects of anterior medial forebrain bundle lesions on self-stimulation with two different operant responses, ***Behav. Biol.***, 14 (1975) 221-230.

White, N., Strength-duration analysis of the organization of reinforcement pathways in the medial forebrain bundle of rats, ***Brain Res.***, 110 (1976) 575-591.

Whitehouse, P.J., Price, D.L., Struble, R.G., Clark, A.W., Coyle, J.T. and DeLong, M.R., Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain, ***Science***, 215 (1982) 1237- 1239.

Wilkinson, H.A. and Peele, T.L., Intracranial self-stimulation in cats, ***J. Comp. Neurol.***, 121 (1963) 425-440.

Wise, C.D. and Stein, L., Facilitation of brain self-stimulation by central administration of norepinephrine, ***Science***, 163 (1969) 299- 301.

Wise, R.A., Spread of current from monopolar stimulation of the lateral hypothalamus, ***Am. J. Physiol.***, 223 (1972) 545-548.

Wise, R.A., Catecholamine theories of reward: a critical review, ***Brain Res.***, 152 (1978) 215-247.

Wise, R.A., Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis, ***Behav. Brain Sci.***, 5 (1982) 39-53.

Wise, R.A. and Bozarth, M.A., Brain substrates for reinforcement and drug self-administration, ***Prog. Neuropsychopharmacol.***, 5 (1981) 467-474.

Wise, R.A. and Bozarth, M.A., Brain reward circuitry: four circuit elements "wired" in apparent series, ***Brain Res. Bull.***, 12 (1984) 203-208.

Wolf, G., DiCara, L.V. and Simpson, W., The contact method: a simple technique for electrical self-stimulation without external leads, ***Physiol. Behav.***, 11 (1973) 721-723.

Wolf, G. and Sutin, J., Fiber degeneration after lateral hypothalamic lesions in the rat, ***J. Comp. Neurol.***, 127 (1966) 137-156.

Wolfle, T.L., Mayer, D.J., Carder, B. and Liebeskind, J.C., Motivational effects of electrical stimulation in dorsal tegmentum of the rat, ***Physiol. Behav.***, 7 (1971) 569-574.

Woodburne, R.T., Crosby, E.C. and McCotter, R.E., The mammalian midbrain and isthmus regions, Part II, The fiber connections, A. The relations of the tegmentum of the midbrain with the basal ganglia in Macaca mulatta, ***J. Comp. Neurol.***, 85 (1946) 67-92.

Wright, M.K., The definition of the preoptic region in subprimate mammalian brains, with special emphasis on the elephant shrew, ***S. Afr. J. Med. Sci.***, 15 (1950) 15-32.

Wurtz, R.H. and Olds, J., Amygdaloid stimulation and operant reinforcement in the rat, ***J. Comp. Physiol. Psychol.***, 56 (1963) 941- 949.

Yadin, E. and Gallistel, C.R., Mapping of brain-stimulation reward systems with the 2-Deoxyglucose technique, ***Soc. Neurosci. Abstr.***, 7 (1981) 875.

Yadin, E., Guarini, V. and Gallistel, C.R., Unilaterally activated systems in rats self-stimulating at sites in the medial forebrain bundle, medial prefrontal cortex, or locus coeruleus, ***Brain Res.***, 266 (1983) 39-50.

Yamanouchi, K. and Arai, Y., Possible inhibitory role of the dorsal inputs to the preoptic area and hypothalamus in regulating female sexual behavior in the female rat, ***Brain Res.***, 127 (1977) 296-301.

Yates, C.M., Simpson, J., Maloney, A.F.J. and Gordon, A., Neurochemical observations in a case of Pick's disease, ***J. Neurol. Sci.***, 48 (1980) 257-263.

Yeomans, J.S., Quantitative measurement of neural post-stimulation excitability with behavioral methods, ***Physiol. Behav.***, 15 (1975) 593-602.

Yeomans, J.S., The absolute refractory periods of self-stimulation neurons, ***Physiol. Behav.***, 22 (1979) 911-919.

Yeomans, J.S., The cells and axons mediating medial forebrain bundle reward. In B.G. Hoebel and D. Novin (Eds.), ***The Neural Basis of Feeding and Reward***, Haer Institute, Brunswick, ME, 1982 , pp. 405-417.

Yeomans, J.S., Kofman, O. and McFarlane, V., Cholinergic involvement in lateral hypothalamic rewarding brain stimulation, ***Brain Res.***, 329 (1985) 19-26.

Yeomans, J.S. and Linney, L., Longitudinal brainstem axons mediating circling: behavioral measurement of conduction velocity distributions, ***Behav. Brain Res.***, 15 (1985) 121-135.

Yeomans, J.S., Matthews, G.G., Hawkins, R.D., Bellman, K. and Doppelt, H., Characterization of self-stimulation neurons by their local potential summation properties, ***Physiol. Behav.***, 22 (1979) 921-929.

Yeomans, J.S., Pearce, R., Wen, D. and Hawkins, R.D., Localization of a midbrain substrate for stimulation elicited circling by means of current-frequency trade off data, ***Physiol. Behav.***, 32 (1984) 287-294.

Yumatov, E.A. and Kiyatkin, E.A., Cardiovascular reactions from hypothalamic self-stimulation in the rat, ***Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.***, 60 (1982) 107-120.

Yunger, L.M., Harvey, J.A. and Lorens, S.A., Dissociation of the analgesic and rewarding effects of brain stimulation in the rat, ***Physiol. Behav.***, 10 (1973) 909-913.

Zaczer, R. and Coyle, J.T., Excitatory amino acid analogues: neurotoxicity and seizures, ***Neuropharmacology***, 21 (1982) 15-26.

Zernicki, B., Michalski, A., Radil-Weiss, T. and Kaczkowska, E., Instrumental ocular conditioning in acute pretrigeminal cat, ***Acta Neurobiol. Exp.***, 38 (1978) 71-77.

Zieglgänsberger, W. and Puil, E.A., Actions of glutamic acid on spinal neurons, ***Expl. Brain Res.***, 17 (1973) 35-49.

Anhang A : Rohdaten, Mittelwerte, Standardfehler und Polynomialkoeffizienten zu Experiment 1

Tabelle A1: Rektal gemessene Körperkerntemperatur über 3 Tage vor und 21 Tage nach der Läsion in Grad Celsius

Tabelle A2: Prä- und postoperatives Körpergewicht, gemessen über 3 Tage vor und 21 Tage nach der Läsion in g

Tabelle A3: Absolute Hebeldruckhäufigkeiten und Polynomialkoeffizienten für die letzten 3 Meßzeitpunkte *vor der Läsion* bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur (späteren) Läsion gelegenen Elektroden bei Stimulation mit I_{25} und I_{100}

Tabelle A4: Absolute Hebeldruckhäufigkeiten und Polynomialkoeffizienten über 21 Meßzeitpunkte *nach der Läsion* bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegenen Elektroden mit einer Stimulationsintensität von I=25%

Tabelle A5: Absolute Hebeldruckhäufigkeiten und Polynomialkoeffizienten über 21 Meßzeitpunkte *nach der Läsion* bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegenen Elektroden mit einer Stimulationsintensität von I=100%

Tabelle A1: Rektal gemessene Körperkerntemperatur über 3 Tage vor und 21 Tage nach der Läsion in Grad Celsius

Meßzeitpunkte

	vor der Läsion			nach der Läsion								
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	38.8	37.8	36.6	37.5	36.9	37.0	37.7	37.5	37.7	37.1	37.0	37.7
2	36.9	36.9	36.6	37.3	36.4	36.6	36.9	36.4	37.6	36.5	36.8	36.8
3	36.6	36.4	36.6	38.8	38.8	37.1	37.7	36.9	37.1	36.6	37.3	36.9
4	36.6	37.6	36.5	38.1	37.6	37.0	37.8	37.8	37.2	36.5	36.6	37.0
5	36.4	37.3	36.5	38.3	37.6	36.8	36.7	37.0	37.5	37.0	37.4	36.9
6	37.8	37.3	37.5	38.9	38.4	38.0	37.7	37.8	38.0	37.0	36.7	36.7
7	37.1	37.7	36.8	38.3	37.5	37.6	37.7	37.8	38.0	37.0	38.0	37.6
8	36.4	36.8	36.5	36.8	37.4	36.6	37.3	36.8	37.1	37.0	36.9	37.1
9	36.5	37.4	36.8	37.6	37.3	36.8	37.8	36.7	37.0	37.0	36.6	36.6
10	37.8	37.7	37.3	38.4	37.7	36.7	37.2	37.3	37.7	37.5	38.1	37.8

Tier Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	37.4	38.4	36.7	37.2	37.4	36.6	37.8	37.3	38.0	36.8	37.0	36.8
2	36.6	37.2	36.8	36.5	36.6	36.6	37.1	36.6	36.6	37.0	36.8	36.6
3	36.8	38.0	36.5	37.2	36.7	36.7	37.2	36.7	37.0	37.0	37.2	37.0
4	36.6	36.9	37.0	36.8	37.0	37.0	37.0	36.8	37.7	37.0	36.9	36.7
5	36.8	37.8	37.3	36.4	36.8	36.8	37.1	37.5	37.4	36.6	36.5	36.8
6	36.6	37.0	36.7	36.7	36.6	36.6	38.5	36.7	37.9	36.7	36.9	36.5
7	38.2	37.0	36.5	37.5	37.2	36.6	37.1	37.9	37.0	36.7	37.4	37.0
8	36.7	37.4	36.8	37.1	36.5	36.8	37.2	37.7	37.0	37.0	36.8	36.6
9	36.8	37.8	36.6	36.8	36.5	36.8	37.6	36.7	36.8	36.8	36.7	36.7
10	37.6	37.5	37.5	36.7	37.0	36.7	37.6	37.4	37.8	36.6	37.0	36.6

Tabelle A2: Prä- und postoperatives Körpergewicht, gemessen über 3 Tage vor und 21 Tage nach der Läsion in g

Meßzeitpunkte

	vor der Läsion			nach der Läsion								
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	393	391	402	369	388	391	397	388	396	394	388	399
2	335	343	340	330	345	345	351	353	364	359	362	360
3	388	395	394	375	370	367	369	371	370	376	375	374
4	344	338	347	326	329	327	331	326	340	338	334	344
5	359	364	355	333	327	333	340	340	341	350	343	343
6	374	387	396	365	369	352	337	339	341	347	360	366
7	310	294	311	286	287	290	293	292	294	299	297	300
8	376	366	381	343	346	367	367	366	367	367	368	367
9	335	329	342	334	320	323	333	333	334	335	340	341
10	338	349	345	325	310	320	327	329	331	339	336	339

Tier Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	398	398	403	396	403	404	406	409	392	406	407	403
2	360	363	364	369	361	373	365	373	373	370	360	361
3	376	381	379	386	385	386	389	393	375	392	396	390
4	346	347	349	346	344	340	346	340	330	350	344	339
5	346	346	340	356	356	354	352	363	342	356	356	346
6	370	301	372	372	365	377	375	371	300	360	360	369
7	300	302	300	310	307	307	310	316	303	312	313	307
8	367	360	365	372	370	376	370	374	375	379	377	376
9	341	341	340	351	347	351	343	350	333	349	352	349
10	336	339	341	346	343	346	344	351	340	346	351	342

Tabelle A3: Absolute Hebeldruckhäufigkeiten und Polynomialkoeffizienten für die letzten 3 Meßzeitpunkte *vor der Läsion* bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur (späteren) Läsion gelegenen Elektroden bei Stimulation mit I_{25} und I_{100}.

Stimulationsintensität : I = 25%

	ipsilateral					kontralateral				
Tier Nr.	-3	-2	-1	α_0	α_1	-3	-2	-1	α_0	α_1
1	300	229	142	223.7	-79.0	355	351	323	343.0	-16.0
2	391	225	300	305.3	-45.5	302	462	347	370.3	22.5
3	168	200	131	166.3	-18.5	419	318	363	366.7	-28.0
4	162	147	162	157.0	0.0	509	492	262	421.0	-123.5
5	172	137	212	173.7	20.0	312	242	336	296.7	12.0
6	208	207	130	208.3	-39.0	120	99	115	114.0	-6.5
7	326	154	175	218.3	-75.5	329	260	399	329.3	35.0
8	150	136	253	179.7	51.5	231	244	165	213.3	-33.0
9	411	420	205	374.7	-63.0	211	17	34	87.3	-80.5
10	343	360	411	371.3	34.0	202	204	358	254.7	70.0

	-3	-2	-1	-3	-2	-1
Mittelwert	263.1	230.3	220.1	229.0	260.9	270.2
Standardfehler	32.2	31.7	29.0	35.6	46.5	39.0

Stimulationsintensität : I = 100%

	ipsilateral					kontralateral				
Tier Nr.	-3	-2	-1	α_0	α_1	-3	-2	-1	α_0	α_1
1	703	760	522	664.3	-90.5	1434	1057	1509	1600.0	37.5
2	1016	967	1336	1106.3	160.0	1099	1271	1379	1249.7	140.0
3	430	467	405	463.3	23.5	1077	1057	1226	1120.0	74.5
4	017	706	097	033.3	40.0	1066	1961	1909	1930.7	61.5
5	314	361	403	359.3	44.5	1065	1130	1253	1152.0	94.0
6	712	750	722	730.7	5.0	456	406	440	460.7	-0.0
7	1321	915	1062	1099.3	-129.5	1064	970	1146	1062.7	41.0
8	429	497	449	450.3	10.0	755	009	1009	004.3	127.0
9	1076	1002	1006	1054.7	5.0	664	362	779	601.7	57.5
10	1243	1200	1352	1265.0	54.5	737	713	017	755.7	40.0

	-3	-2	-1	-3	-2	-1
Mittelwert	006.9	052.1	011.4	1021.7	1071.2	1154.7
Standardfehler	153.4	132.4	156.0	120.9	165.6	136.4

Tabelle A4: Absolute Hebeldruckhäufigkeiten und Polynomialkoeffizienten über 21 Meßzeitpunkte *nach der Läsion* bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode mit einer Stimulationsintensität von I = 25%

Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode

Meßzeitpunkte

Tier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	77	286	49	30	107	121	32	64	192	288	191	116	119	14
2	14	58	30	37	25	22	34	59	5	36	111	49	12	1
3	63	115	87	255	245	279	243	228	303	146	68	148	231	16
4	25	23	92	52	94	81	59	74	45	49	162	29	58	2
5	107	111	67	36	75	176	23	78	98	118	12	51	26	17
6	98	141	37	87	112	54	73	154	115	161	95	75	71	8
7	59	33	74	86	184	138	163	116	84	114	171	88	94	8
8	7	47	54	37	25	68	12	198	21	29	0	30	12	1
9	167	126	275	455	525	162	163	592	248	181	125	52	126	12
10	73	53	167	34	157	161	303	255	235	133	69	234	191	7

Tier Nr.	15	16	17	18	19	20	21	α_0	α_1
1	259	28	88	24	124	83	182	119.7	0.9
2	4	17	15	8	30	11	15	28.6	-1.1
3	58	150	68	85	74	183	143	158.9	-3.5
4	36	21	23	54	16	36	23	51.1	-1.9
5	2	42	9	85	63	25	31	66.6	-3.0
6	61	58	58	17	29	27	52	78.6	-3.7
7	63	118	42	101	102	156	62	96.5	0.6
8	7	6	2	16	12	11	7	29.1	-2.3
9	34	74	39	48	83	30	225	103.1	-13.4
10	328	189	186	163	300	49	176	167.6	3.6

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mittelwerte	69.8	90.5	93.2	110.9	146.9	124.6	110.5	101.0	133.
Standardfehler	15.2	18.6	23.6	43.8	46.6	23.0	32.2	50.0	32.

	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Mittelwerte	125.5	101.2	86.4	93.2	91.4	84.4	67.9	52.2	60.
Standardfehler	24.6	20.0	20.3	23.7	18.0	35.3	19.0	17.0	15.

	19	20	21
Mittelwerte	83.3	61.1	91.6
Standardfehler	26.9	19.3	25.7

Fortsetzung Tabelle A4:

Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode

	Meßzeitpunkte													
Tier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	486	872	971	848	558	789	788	727	695	534	1156	1224	911	541
2	37	998	267	77	498	381	367	98	559	141	238	441	379	313
3	494	465	976	588	587	728	558	628	692	597	754	757	639	632
4	44	344	398	414	471	443	551	618	425	128	422	365	115	128
5	66	881	24	318	257	311	93	322	341	414	613	319	595	295
6	188	359	234	681	458	626	639	441	498	595	459	382	384	545
7	37	165	62	428	121	228	81	188	243	365	327	153	241	13
8	458	371	481	247	288	145	228	198	298	354	388	271	319	386
9	438	288	494	143	784	354	487	268	481	715	583	642	159	183
10	73	274	331	538	678	682	563	594	544	561	714	421	363	487

Tier Nr.	15	16	17	18	19	20	21	α_0	α_1
1	297	222	857	876	881	433	276	703.5	-12.8
2	478	351	588	383	16	174	215	324.5	-6.6
3	1832	487	246	539	527	524	325	603.4	-7.4
4	147	129	143	141	284	179	147	282.5	-14.1
5	93	125	227	163	552	255	279	387.4	-8.5
6	686	582	177	692	481	553	518	475.9	6.4
7	151	267	66	249	242	298	155	193.1	2.6
8	382	98	189	136	176	178	348	262.6	-8.8
9	365	258	162	116	287	63	238	348.8	-14.7
10	445	376	268	66	391	485	178	421.7	-7.1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mittelwerte	229.7	485.7	423.8	418.6	458.8	451.1	433.9	485.8	468.8
Standardfehler	65.6	93.4	184.8	75.2	66.5	64.4	75.8	78.8	49.2

	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Mittelwerte	439.6	548.6	497.5	482.5	344.3	398.8	288.7	275.5	328.1
Standardfehler	62.7	86.8	97.6	77.3	64.1	87.5	58.8	75.1	88.8

	19	20	21
Mittelwerte	359.7	385.4	267.1
Standardfehler	73.7	52.3	35.3

Tabelle A5: Absolute Hebeldruckhäufigkeiten und Polynomialkoeffizienten über 21 Meßzeitpunkte *nach der Läsion* bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode mit einer Stimulationsintensität von I = 100%

Stimulation durch die ipsilateral zur Läsion gelegene Elektrode

Meßzeitpunkte

Tier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	184	275	14	31	28	27	68	0	278	278	317
2	692	703	408	506	378	568	194	468	709	517	518
3	452	649	318	447	328	399	329	348	272	448	322
4	488	626	527	751	680	580	577	1516	1227	628	1158
5	151	257	181	85	42	15	77	67	52	16	135
6	421	376	238	338	622	433	368	336	629	689	248
7	553	307	427	7	398	238	581	748	531	483	626
8	182	303	161	321	489	223	288	172	492	367	178
9	1395	1748	1488	1548	1637	1519	1698	1637	1723	1746	1751
10	339	343	297	544	419	531	582	932	577	1164	719

Tier Nr.	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	304	135	301	331	154	227	96	84	253	178
2	369	358	302	44	388	354	232	713	256	285
3	378	365	287	325	446	268	489	277	384	365
4	714	582	585	676	679	684	836	565	729	614
5	0	111	7	129	0	163	2	18	29	111
6	87	166	435	199	553	238	258	674	154	587
7	626	347	538	469	574	329	611	695	853	687
8	48	178	272	17	0	4	121	287	225	24
9	1598	1775	1699	1575	1585	1614	1453	1574	1898	1666
10	796	578	1025	676	788	677	678	238	638	814

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mittelwerte	477.7	557.9	396.3	456.2	501.3	451.7	476.2	622.4	649.8
Standardfehler	117.9	141.8	120.9	142.5	142.8	135.4	149.1	183.2	155.3

	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Mittelwerte	632.8	597.2	491.2	449.4	536.3	444.1	587.1	447.8	468.8
Standardfehler	155.4	161.8	158.3	155.3	155.4	145.9	145.1	143.9	139.3

	19	20	21
Mittelwerte	503.7	533.1	524.3
Standardfehler	144.9	173.8	152.8

Fortsetzung Tabelle A5:

Stimulation durch die kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode

Meßzeitpunkte

Tier Nr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	2030	2218	1526	2253	2260	2171	2339	2192	2330	2156	1972
2	1273	1622	1679	941	1706	1582	1145	1492	1711	1438	1412
3	1166	1394	1711	1566	1194	1518	1140	1367	1273	1555	1200
4	2117	2409	2455	2240	2020	2279	2007	1991	1924	1692	1959
5	1346	1499	1200	1330	1121	1159	853	1130	1035	1223	1128
6	660	918	880	782	748	736	906	863	830	771	745
7	229	359	374	760	953	834	815	1035	891	745	734
8	671	728	791	1042	977	1256	1076	815	1001	890	891
9	599	1177	884	953	1294	819	1314	635	1143	867	640
10	738	468	1202	1017	888	971	939	1062	1055	950	1151

Tier Nr.	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	2247	2369	2239	2250	2110	2146	2097	2120	2025	2216
2	1545	1272	1563	1251	1251	1287	1659	1600	1812	1440
3	1420	1335	1514	1649	1432	1541	1564	1146	1202	1646
4	2153	1592	2075	1647	2200	1726	2093	2042	2335	1869
5	1252	1093	1435	1055	1436	1201	1426	949	1417	1503
6	1097	896	1019	1005	1115	1546	1112	894	1247	1139
7	533	578	50	712	663	667	856	706	707	1107
8	1116	883	1007	936	954	909	725	801	860	1075
9	409	1001	579	1166	1391	900	320	1209	493	1056
10	1110	1004	1156	1342	1076	1334	960	1270	1030	990

	1	2	3	4	5	6	7
Mittelwerte	1002.9	1279.2	1270.2	1200.4	1315.3	1332.5	1253.4
Standardfehler	197.5	210.2	107.0	177.0	161.7	174.2	162.6

	8	9	10	11	12	13	14
Mittelwerte	1250.2	1319.3	1220.7	1104.0	1297.0	1210.3	1271.7
Standardfehler	100.0	150.1	140.0	150.0	104.3	155.9	200.4

	15	16	17	18	19	20	21
Mittelwerte	1301.3	1303.0	1342.5	1202.0	1290.5	1320.0	1413.7
Standardfehler	141.1	152.0	135.4	105.4	159.2	100.0	127.2

Fortsetzung Tabelle A5:

Polynomialkoeffizienten

Tier Nr.	ipsilateral α_0	ipsilateral α_1	kontralateral α_0	kontralateral α_1
1	168.9	5.5	2155.5	3.6
2	421.8	-14.8	1465.2	5.4
3	364.2	-6.4	1418.5	4.4
4	726.8	-0.8	2039.7	-14.3
5	78.1	-4.7	1232.0	4.8
6	382.9	-1.3	948.1	23.6
7	585.8	16.4	685.1	12.8
8	199.6	-10.7	931.6	2.5
9	1628.9	6.1	986.3	-4.7
10	631.0	13.6	1038.9	17.3

Anhang B : Rohdaten, Mittelwerte, Standardfehler und Polynomialkoeffizienten zu Experiment 2

Tabelle B1: Absolute Anzahl der Hebeldrücke zu den letzten 3 Meßzeitpunkten vor und 5 Meßzeitpunkten nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode mit einer Stimulationsintensität von I = 100%

Tabelle B2: Absolute Anzahl der Hebeldrücke zu den letzten 3 Meßzeitpunkten vor und 5 Meßzeitpunkten nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode mit einer Stimulationsintensität von I = 75%

Tabelle B3: Absolute Anzahl der Hebeldrücke zu den letzten 3 Meßzeitpunkten vor und 5 Meßzeitpunkten nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode mit einer Stimulationsintensität von I = 56.25%

Tabelle B4: Polynomialkoeffizienten der Meßwertkurven nach der Läsion für die verschiedenen Stimulationsintensitäten

Tabelle B5: Mittelwerte der Hebeldrücke vor und nach der Läsion für die verschiedenen Meßzeitpunkte und Stimulationsintensitäten

Tabelle B1: **Absolute Anzahl der Hebeldrücke zu den letzten 3 Meßzeitpunkten vor und 5 Meßzeitpunkten nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode mit einer Stimulationsintensität von I = 100%**

Stimulation ipsilateral zur lädierten Hemisphäre

	Meßzeitpunkte							
	vor der Läsion			nach der Läsion				
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3	4	5
1	2219	2417	2486	1068	2372	2611	1923	2184
2	3216	3448	3248	2081	3204	3708	2987	3073
3	1704	1622	1618	1137	1254	1572	1086	1371
4	1043	1327	1287	1116	922	1455	1164	1456
5	1520	1602	1507	879	1065	1512	1111	1096
6	878	912	955	659	986	1052	732	868
7	2581	2496	2648	1777	2704	2636	2060	2446
8	1375	1401	1340	631	878	988	823	1098
9	2096	2114	2141	1186	1985	2188	1778	1985
10	1818	1793	1781	1132	1238	1945	1485	1803

Stimulation kontralateral zur lädierten Hemisphäre

	-3	-2	-1	1	2	3	4	5
1	3215	2988	3417	307	1508	2375	1187	1669
2	2798	2856	3001	1508	2481	2395	1154	2308
3	1932	1849	1931	343	799	1161	95	495
4	1056	1103	1051	158	278	1123	1016	1091
5	1598	1623	1609	338	837	1272	483	1038
6	1424	1502	1664	321	1606	1652	1331	1576
7	1964	2007	1978	178	674	1864	1408	1765
8	881	898	908	125	259	643	534	0
9	1864	2017	2038	513	1263	1953	1578	2032
10	2176	2295	2501	837	1905	2208	1836	1952

Tabelle B2: Absolute Anzahl der Hebeldrücke zu den letzten 3 Meßzeitpunkten vor und 5 Meßzeitpunkten nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode mit einer Stimulationsintensität von I = 75%

Stimulation ipsilateral zur lädierten Hemisphäre

	Meßzeitpunkte vor der Läsion			nach der Läsion				
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3	4	5
1	1421	1398	1438	1164	1192	1149	1121	993
2	2098	2184	2149	1672	1566	1638	2159	2075
3	1396	1399	1444	1286	1138	1342	1356	1314
4	874	1088	854	793	848	957	875	894
5	1174	1117	1105	679	815	611	0	0
6	598	615	617	561	531	573	476	494
7	1784	1841	1844	1586	1659	1823	1349	0
8	998	1027	1188	975	1007	953	1082	1028
9	1682	1864	1980	1587	1350	1076	0	0
10	1612	1731	1709	1364	1583	1684	1650	1617

Stimulation kontralateral zur lädierten Hemisphäre

	-3	-2	-1	1	2	3	4	5
1	1521	1623	1686	1481	1288	1529	1545	1352
2	2021	1986	2002	1342	1442	1502	1622	1802
3	1374	1369	1361	1122	1313	1409	1458	1354
4	864	882	935	727	843	852	834	869
5	1546	1184	1296	1168	1261	832	792	0
6	1141	1099	1162	1066	1009	1032	1168	1111
7	1452	1507	1445	1262	1233	1365	1424	1395
8	742	768	779	603	801	717	702	771
9	1781	1786	1832	1578	1330	788	0	0
10	1796	1902	1924	1788	1724	1638	1705	1743

Tabelle B3: **Absolute Anzahl der Hebeldrücke zu den letzten 3 Meßzeitpunkten vor und 5 Meßzeitpunkten nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode mit einer Stimulationsintensität von I = 56.25%**

Stimulation ipsilateral zur lädierten Hemisphäre

	Meßzeitpunkte							
	vor der Läsion			nach der Läsion				
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3	4	5
1	967	958	1027	767	826	1043	1002	964
2	1093	1205	1038	934	912	967	1134	1112
3	579	568	585	426	449	541	553	536
4	398	415	426	335	421	434	413	417
5	599	621	616	403	220	0	0	0
6	356	382	378	357	387	331	379	290
7	704	731	734	679	405	239	0	0
8	679	656	687	566	647	654	601	701
9	998	1106	1064	406	196	0	0	0
10	898	924	929	514	770	954	800	862

Stimulation kontralateral zur lädierten Hemisphäre

	-3	-2	-1	1	2	3	4	5
1	981	954	984	817	905	944	992	1031
2	907	924	905	684	720	912	958	903
3	593	610	633	502	575	532	630	575
4	523	558	602	359	370	421	443	402
5	545	517	522	296	222	0	0	0
6	598	584	640	451	543	616	598	671
7	804	868	831	715	396	112	0	0
8	421	403	412	325	346	284	424	400
9	769	782	801	290	63	0	0	0
10	1099	1125	1140	809	944	944	1045	1203

Tabelle B4: Polynomialkoeffizienten der Meßwertkurven nach der Läsion für die verschiedenen Stimulationsintensitäten

Stimulation ipsilateral zur lädierten Hemisphäre

	Kurvenniveau: α_0			linearer Trend: α_1		
	100%	75%	56.25%	100%	75%	56.25%
Tier Nr.						
1	2831.6	1123.8	936.4	178.3	-41.3	65.8
2	2993.8	1820.4	1011.8	168.7	139.9	57.8
3	1284.8	1285.6	581.8	38.8	28.2	32.4
4	1222.6	873.4	404.8	92.2	22.9	15.6
5	1292.6	421.8	148.6	208.8	-217.3	-118.6
6	841.8	527.8	348.8	22.8	-18.9	-14.2
7	2324.6	1283.4	264.6	69.4	-348.2	-176.3
8	883.6	1089.8	649.8	87.9	18.1	38.4
9	1798.8	882.6	136.4	131.1	-452.4	-116.8
10	1528.6	1579.6	796.8	158.9	57.3	88.6

Stimulation kontralateral zur lädierten Hemisphäre

	Kurvenniveau: α_0			linearer Trend: α_1		
	100%	75%	56.25%	100%	75%	56.25%
Tier Nr.						
	1489.2	1439.8	937.8	248.3	-8.1	51.5
2	1967.6	1542.8	835.4	28.9	118.8	67.6
3	578.6	1329.6	562.8	-48.8	68.1	28.1
4	731.6	825.8	415.8	262.8	27.5	31.9
5	792.8	818.6	183.6	183.8	-288.5	-81.4
6	1297.2	1877.2	575.8	223.5	24.9	49.5
7	1177.8	1335.8	244.6	398.8	45.7	-182.6
8	312.2	718.8	355.8	2.5	23.7	22.8
9	1467.8	737.6	78.6	335.3	-448.6	-64.3
10	1747.6	1716.4	989.8	216.1	-9.3	88.9

Tabelle B5: Mittelwerte der Hebeldrücke vor und nach der Läsion für die verschiedenen Meßzeitpunkte und Stimulationsintensitäten

	ipsilateral			kontralateral		
	Stimulationsintensitäten					
Meßzeitpunkte	100%	75%	56.25%	100%	75%	56.25%
-3	1852.2	1363.7	727.1	1898.8	1423.8	732.8
-2	1913.2	1418.4	756.6	1913.8	1402.6	732.5
-1	1892.3	1432.8	748.4	2089.8	1442.2	748.6
	Läsion					
1	1166.6	1166.7	554.7	461.2	1212.9	524.8
2	1644.8	1168.1	523.3	1161.8	1224.4	508.4
3	1965.1	1179.8	516.3	1664.6	1164.8	476.5
4	1586.9	1086.8	512.2	1862.2	1124.2	589.8
5	1869.2	841.5	488.2	1391.8	1039.7	526.5

Standardfehler

	ipsilateral			kontralateral		
	Stimulationsintensitäten					
Meßzeitpunkte	100%	75%	56.25%	100%	75%	56.25%
-3	224.4	144.5	88.4	228.2	129.5	71.8
-2	230.8	149.2	89.8	215.3	131.5	73.3
-1	227.8	157.3	88.5	258.8	131.7	71.4
	Läsion					
1	143.4	126.6	59.6	132.7	114.8	67.4
2	267.9	118.6	79.3	228.3	87.7	98.4
3	265.3	137.5	122.2	188.6	112.4	119.1
4	211.7	219.2	137.1	171.8	169.9	138.5
5	287.7	227.4	131.8	238.4	201.8	138.5

Anhang C : Rohdaten, Mittelwerte, Standardfehler und Polynomialkoeffizienten zu Experiment 3

Tabelle C1: Prozentwerte der CRF—Schwellenintensität an der FR_{20} - Intensität bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode für die aufsteigende Darbietungsserie an 3 Tagen vor und nach der Läsion

Tabelle C2: Prozentwerte der CRF—Schwellenintensität an der FR_{20} - Intensität bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode für die absteigende Darbietungsserie an 3 Tagen vor und nach der Läsion

Tabelle C3: Polynomialkoeffizienten für die Meßwertreihen nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode für die auf- und absteigende Darbietungsserie

Tabelle C4: Gesamtmittelwerte und Standardfehler der prozentualen CRF-Schwellenintensität für die Meßzeitpunkte vor und nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode für die auf- und absteigende Darbietungsserie

Abbildung C 1: Blockschaltbild der Systemplatine für den Konstant-Strom-Generator

Abbildung C 2: Blockschaltbild der interaktiven "shaping" Platine und Tastatur für die Computersteuerung von 3 Systemplatinen

Tabelle C1: Prozentwerte der CRF—Schwellenintensität an der FR_{20}-Intensität bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode für die aufsteigende Darbietungsserie an 3 Tagen vor und nach der Läsion

ipsilaterale Stimulation

	Meßzeitpunkte vor der Läsion			nach der Läsion		
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3
1	39.25	37.81	32.89	43.57	51.28	48.24
2	15.42	13.85	11.16	17.38	21.85	18.91
3	23.19	27.48	25.62	26.84	32.14	22.42
4	41.71	36.94	43.18	34.63	31.27	29.31
5	11.23	10.98	8.42	13.41	16.41	19.83
6	18.42	14.58	16.71	18.19	21.23	16.41
7	23.56	26.91	23.45	19.86	24.19	18.64
8	24.17	22.67	22.73	16.48	5.62	12.91
9	10.98	10.81	9.82	5.13	7.81	7.63
10	11.96	13.84	11.54	13.96	18.14	19.44

kontralaterale Stimulation

	Meßzeitpunkte vor der Läsion			nach der Läsion		
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3
1	36.14	22.13	24.98	56.37	65.10	58.19
2	28.17	29.85	29.96	38.24	39.89	53.27
3	25.17	23.81	25.78	40.81	34.96	35.46
4	34.14	30.33	33.54	53.61	59.62	56.21
5	25.69	27.94	25.39	31.13	42.74	39.92
6	18.74	21.30	24.88	19.24	17.88	30.29
7	20.85	25.61	21.27	29.86	36.25	37.68
8	24.96	26.84	27.43	46.67	50.50	56.73
9	16.23	13.74	12.27	9.78	18.46	20.33
10	18.64	19.51	19.72	31.13	33.71	42.82

Tabelle C2: Prozentwerte der CRF—Schwellenintensität an der FR_{20} - Intensität bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode für die absteigende Darbietungsserie an 3 Tagen vor und nach der Läsion

ipsilaterale Stimulation

	Meßzeitpunkte vor der Läsion			nach der Läsion		
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3
1	51.13	43.61	50.84	72.13	77.41	69.12
2	41.91	31.46	34.96	40.12	43.85	35.69
3	70.98	68.91	67.86	91.78	98.00	80.54
4	68.59	70.14	77.81	78.29	64.63	59.81
5	40.91	45.00	44.32	34.23	28.95	28.49
6	40.88	41.20	41.07	59.79	43.17	50.85
7	56.81	47.21	51.00	69.30	51.85	34.26
8	52.71	54.00	54.00	22.40	15.42	20.77
9	20.14	25.01	26.90	7.19	19.83	15.43
10	35.17	29.64	32.63	30.86	32.24	20.40

kontralaterale Stimulation

	Meßzeitpunkte vor der Läsion			nach der Läsion		
Tier Nr.	-3	-2	-1	1	2	3
1	58.17	62.07	62.65	69.17	40.09	53.19
2	63.01	67.19	66.00	46.90	43.20	10.03
3	46.19	45.90	40.79	57.99	32.16	31.70
4	69.15	91.52	82.25	70.07	74.13	77.19
5	40.19	43.64	42.03	42.25	46.10	32.00
6	32.14	30.19	42.77	26.52	21.76	33.31
7	46.19	40.00	40.90	42.10	31.41	26.00
8	60.15	63.24	69.36	53.09	34.40	30.23
9	31.10	20.34	29.66	11.30	20.14	7.51
10	20.94	34.01	27.96	31.73	32.53	27.50

Tabelle C3: Polynomialkoeffizienten für die Meßwertreihen nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode für die auf- und absteigende Darbietungsserie

ipsilaterale Stimulation

	aufsteigend		absteigend	
Tier Nr.	α_0	α_1	α_0	α_1
1	47.70	2.34	72.89	-1.51
2	16.45	-3.24	39.89	-2.22
3	27.13	-2.21	90.11	-5.62
4	31.74	-2.66	67.58	-9.24
5	16.55	3.21	30.56	-2.87
6	18.61	-0.89	51.27	-4.47
7	20.63	-0.21	51.83	-17.56
8	11.67	-1.79	22.20	3.19
9	6.86	1.25	14.15	4.12
10	17.10	2.74	33.17	-5.23

kontralaterale Stimulation

	aufsteigend		absteigend	
Tier Nr.	α_0	α_1	α_0	α_1
1	59.89	0.91	56.82	-7.99
2	43.80	7.52	36.84	-14.44
3	36.81	-2.20	40.62	-13.15
4	56.40	1.30	76.73	-0.84
5	37.93	4.40	40.41	-4.73
6	25.11	9.53	27.20	3.40
7	34.60	3.91	33.22	-0.05
8	51.30	5.03	41.93	-7.43
9	10.06	9.20	12.90	-1.90
10	35.89	5.05	30.59	-2.12

Tabelle C4: Gesamtmittelwerte und Standardfehler der prozentualen CRF-Schwellenintensität für die Meßzeitpunkte vor und nach der Läsion bei Stimulation durch die ipsi- und kontralateral zur Läsion gelegene Elektrode für die auf- und absteigende Darbietungsserie

	Meßzeitpunkte vor der Läsion			nach der Läsion		
	-3	-2	-1	1	2	3
Mittelwert ipsi aufstg.	21.99	21.35	20.55	20.87	21.35	20.55
Mittelwert kontra aufstg.	24.79	24.83	24.52	35.60	39.90	44.70
Mittelwert ipsi abstg.	48.72	45.70	48.24	51.42	47.54	43.14
Mittelwert kontra abstg.	49.60	52.47	50.61	46.80	38.41	34.55
Standardfehler ipsi aufstg.	3.40	3.34	3.57	3.55	4.16	3.63
Standardfehler kontra aufstg.	2.11	1.59	1.84	4.61	4.91	3.34
Standardfehler ipsi abstg.	4.14	4.87	5.81	8.53	8.27	6.63
Standardfehler kontra abstg.	5.90	5.96	5.80	6.35	4.95	6.87

Abbildung C 1: Blockschaltbild der Systemplatine für den Konstant-Strom-Generator

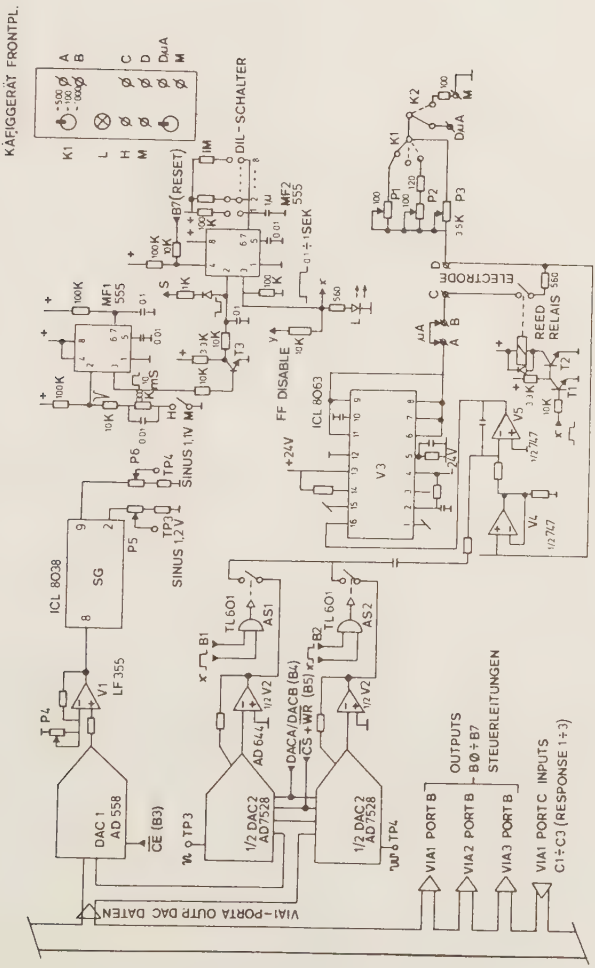
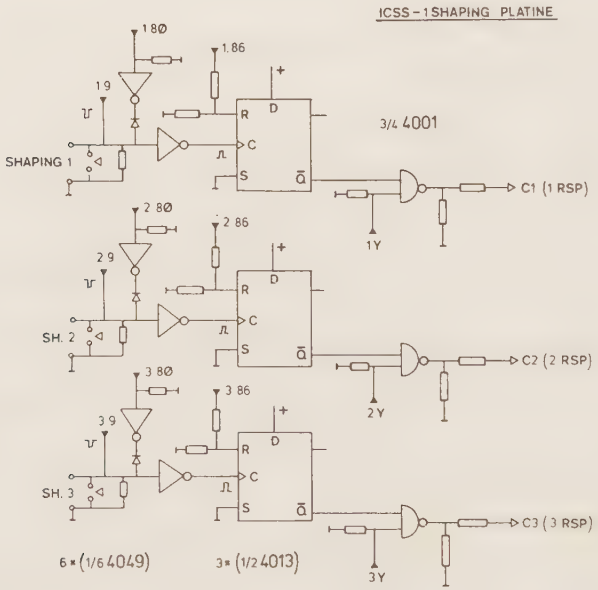
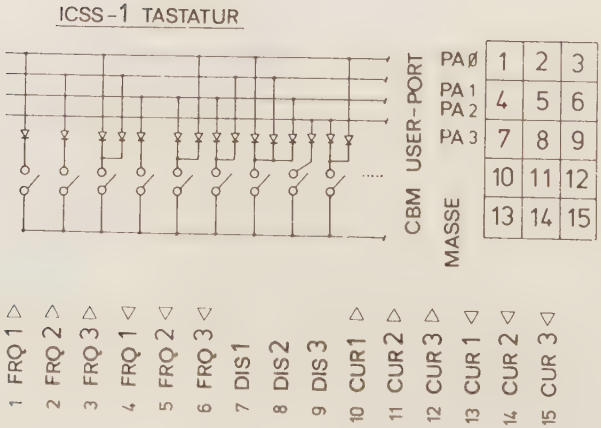


Abbildung C 2: Blockschaltbild der interaktiven "shaping" Platine und Tastatur für die Computersteuerung von 3 Systemplatinen





Lebenslauf

Wolfgang Heinrich Buscher

Geburtsdatum: 2. Mai 1954 (Vorst)
Familienstand: Verheiratet; eine Tochter.

Studien:

1977-1982:	Diplom Psychologie, Universität Düsseldorf.
1982-1987:	Doktorand bei Prof. Dr. J.P. Huston, Universität Düsseldorf.